

**Health Technology Assessment (HTA)**

**Rapport**

**ARBETSPROV VID MISSTÄNKT KRONISK  
KRANSKÄRLSSJUKDOM  
- EN JÄMFÖRELSE MED ANDRA BILD- OCH  
FUNKTIONSDIAGNOSTISKA METODER**

**[ EXERCISE TEST IN THE INVESTIGATION OF SUSPECTED CHRONIC  
CORONARY SYNDROME  
– A COMPARISON WITH IMAGING AND OTHER FUNCTIONAL TESTS ]**

Sakkunniga:

Marcus Carlsson (projektledare)  
Beata Borgström-Bolmsjö  
Annika Brorsson  
David Erlinge  
Isabel Goncalves  
Maria Kjellin  
Margrét Leósdóttir  
Magnus Simonsson

Publikationsdatum: 2020-10-07  
Errata 2020-10-21, 2021-02-05

**Denna rapport är baserad på följande moment:**

- Metodbeskrivning
- PICO
- Uttömmande litteratursökning
- Flödesschema
- Relevansbedömning
- Kvalitetsgranskning
- Tabelldata
- Sammanvägning av resultat
- Metaanalys
- Narrativ analys
- Evidensgradering enligt GRADE
- Sammanfattning
- Ekonomi
- Praxisundersökning
- Organisation
- Etik
- Pågående studier
- Exkluderade artiklar
- Sakkunniggrupp deltar
- Extern granskning
- Kunskapsluckor identifierade
- Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

## Innehållsförteckning

<b>Innehållsförteckning</b> .....	<b>3</b>
<b>Förkortningar</b> .....	<b>5</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>7</b>
<b>Frågeställare och projektdeltagare</b> .....	<b>10</b>
Frågeställare .....	10
Sakkunniggrupp .....	10
Resurspersoner.....	10
Granskare .....	10
Metodstöd.....	10
Intressekonflikter och jäv .....	10
Projekttid .....	10
<b>Hälsoproblem</b> .....	<b>11</b>
Aktuellt hälsoproblem .....	11
Vårdkedja .....	14
<b>Aktuellt projekt</b> .....	<b>17</b>
Beskrivning och bakgrundsinformation .....	17
Frågeställningar .....	17
PICO .....	18
<b>Evidensprövning</b> .....	<b>19</b>
Litteratursökning .....	19
Relevansbedömning och kvalitetsgranskning .....	19
Urvalsprocess .....	20
Beskrivning av inkluderade artiklar .....	21
Resultat utfallsmått O1: Prognostisk betydelse för framtida död, hjärtinfarkt eller annan kardiovaskulär händelse.....	21
Resultat utfallsmått O2: Betydelse för val av behandling.....	23
Resultat utfallsmått O3: Diagnostisk precision påvisande/uteslutande av stabil ischemisk hjärtsjukdom jämfört med arbetsprov.....	25
Resultat utfallsmått O4: Biverkningar/komplikationer/ogynnsam händelse .....	27
Resultat utfallsmått O5: Hälsorelaterad livskvalitet .....	27
Resultat utfallsmått O6: Konsekvens av inkonklusiva undersökningar.....	28
Tabell 4. Sammanfattning av fynd.....	29
Evidensgradering.....	37
Beskrivning av kunskapsläget.....	43
Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer .....	44
Sakkunnigas förslag till ny utredningsalgoritm .....	49
<b>Etik</b> .....	<b>51</b>
<b>Organisation</b> .....	<b>52</b>
Interaktion mellan involverade verksamheter.....	52
Resurser .....	52
Exklusivitet.....	52
<b>Undersökning av praxis i Region Skåne samt hälsoekonomi</b> .....	<b>53</b>
Inledning.....	53
Nuvarande användning av diagnostiska metoder för kronisk kranskärslsjukdom inom Region Skåne .....	53

Publicerade studier av ekonomiska aspekter på val av diagnostisk modalitet vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom .....	60
<b>Implementering .....</b>	<b>65</b>
Kontext .....	65
Interaktion mellan verksamheterna.....	65
Resurser .....	65
Ledarskap .....	66
”Facilitators” .....	66
Information.....	66
Tidsaspekter .....	66
Uppföljning.....	66
<b>Kunskapsluckor .....</b>	<b>68</b>
Identifierade kunskapsluckor .....	68
<b>Appendix 1 .....</b>	<b>70</b>
Included studies (original articles) .....	76
Included studies (systematic reviews) .....	78
Excluded studies (original articles).....	79
Excluded studies (systematic reviews).....	87
<b>Appendix 2 .....</b>	<b>89</b>
Beskrivning av inkluderade systematiska översikter.....	89
Beskrivning av inkluderade originalartiklar .....	90
<b>Appendix 3 .....</b>	<b>94</b>
Exempel på prediktiva värden vid olika prevalens .....	94
<b>Appendix 4. Undersökning av praxis i Region Skåne samt hälsoekonomi .....</b>	<b>97</b>
Material och metod.....	97
Kompletterande resultat till huvudrapporten.....	100
<b>Appendix 5 .....</b>	<b>112</b>
Referenser .....	112

## Förkortningar

Förkortning	Uttydd	Svensk motsvarighet
ASA	Acetyl Salicylic Acid	Acetylsalicylsyra (blodförtunnande läkemedel)
BMA		Biomedicinsk analytiker
BMI	Body Mass Index	
CAD	Coronary Artery Disease	Kranskärslsjukdom
CCS	Chronic Coronary Syndrome	Kronisk kranskärslsjukdom
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography	DT angiografi kranskärl
CMR	Cardiac Magnetic Resonance Imaging	MR av hjärtat
CT	Computed Tomography	Datortomografi
CTA	Computed Tomography Angiography	DT angiografi
CT resp. DT	Computed Tomography	Datortomografi
ECG	Electrocardiography	EKG, elektrokardiografi
FFR	Fractional Flow Reserve	Fraktionell flödesreserv (Svensk Mesh), här avses mätning av tryckfallet över förträngningen i kranskärlet
FFR <sub>CT</sub>	Computed tomography-based fractional flow reserve	DT-baserad fraktionell flödesreserv, simulerad från bildmaterialet
HR	Hazard Ratio	Riskratio, relativ risk
ICA	Invasive Coronary Angiography	IKA, Invasiv KoronarAngiografi (invasiv kranskärslsröntgen)
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	Allvarliga kardiovaskulära händelser
MR	Magnetic Resonance	Magnetresonans
NS	Not Significant	Ej signifikant
OR	Odds Ratio	Oddsquot
P	Probability	Sannolikhet
PET	Positron Emission Tomography	Positron-emissions-tomografi
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	Perkutan koronar-intervention (Svensk MeSH)
PPV	Positive Predictive Value	Positivt Prediktivt Värde
PTP	PreTest Probability	PTS Pre-Test Sannolikhet
RCT	Randomized Clinical Trial	Randomiserad klinisk studie
SC	Standard Care	Omhändertagande enligt nuvarande klinisk rutin
SD	Standard Deviation	Standardavvikelse
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	Singel-foton-emissions-tomografi (Svensk Mesh), metod som används för myokardskintigrafi
SÖ		Systematisk översikt
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation	
VO		Verksamhetsområde
⊕ - ⊕⊕⊕⊕	GRADE indicators (different levels of risk of bias)	GRADE indikatorer (olika nivåer av risk för bias)
<b>Projektkronym</b>		
CAPP	CardiacCT for the Assessment of Pain and Plaque. ISRCTN52480460 <a href="https://doi.org/10.1186/ISRCTN52480460">https://doi.org/10.1186/ISRCTN52480460</a>	McKavanagh ISRCTN=International Standard Randomised Controlled Trial Number
CATCH (2)	CArdiac cT in the Treatment of Acute CHest Pain 2 - Myocardial CT Perfusion ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02014311	

<b>Förkortning</b>	<b>Uttydd</b>	<b>Svensk motsvarighet</b>
CONFIRM	COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01443637	
PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01174550	
SCOT-HEART	Scottish COmputed Tomography of the HEART. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01149590	
<b>Organisationer m.m.</b>		
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association	
ESC	European Society of Cardiology	Europeiska hjärtförbundet
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	
RS		Region Skåne
SBU		Statens Beredning för medicinsk och social utvärdering
<b>Hälsoekonomi - resurser</b>		
RSVD		Region Skånes VårdDatabaser
PASiS		Patientadministrativt system i Skåne
RIS		Radiology Information System
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry	Svenska Coronar Angiografi och Angioplastik Registret

Errata 2020-10-21

s.13-14 Tabell 2 förtydligande av skrivning flödesmätning och FFR

s.109 Figur A4:3 korrigerad felskrivning av undersökning i figurtext

Errata 2021-02-05

s.56 Tabell 6 korrigerad rubrik i tabellhuvud

## Sammanfattning

Kranskärslssjukdom beror oftast på ateroskleros i hjärtats kranskärl. Kronisk kranskärslssjukdom kan ge symtom i form av kärkramp. Kärkramp är bröstsmärta i samband med ansträngning på grund av tillfällig syrebrist till hjärtat. Akut kranskärslssjukdom kan ge plötslig bröstsmärta av samma orsak även i vila eller till och med en permanent skada på hjärtmuskeln, hjärtinfarkt. År 2018 drabbades enligt Socialstyrelsen (2019) 24 800 personer i Sverige av hjärtinfarkt, vilken är landets vanligaste dödsorsak. Vid kronisk kranskärslssjukdom har patienten ofta återkommande ansträngningsutlöst bröstsmärta som kan härledas lång tid tillbaka. Tillgänglig behandling av kronisk kranskärslssjukdom utgörs av livsstilsförändringar, läkemedel samt vid behov revaskularisering, antingen i samband med invasiv kranskärlsröntgen eller genom en kranskärlsoperation.

För att ställa diagnosen kronisk kranskärslssjukdom finns många olika metoder. Ett arbetsprov är en av de mest använda metoderna i nuvarande klinisk rutin. Arbetsprovet innebär att patienten cyklar på en motionscykel med ökande belastning. Under tiden registreras bland annat symtom, EKG, blodtryck och puls.

Myokardskintigrafi, DT kranskärl, MR perfusion, PET perfusion och stress-ekokardiografi är andra icke-invasiva metoder för utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom. Dessa används i olika omfattning nationellt och internationellt. Det finns en förhoppning om att andra metoder än arbetsprov kan ge mer korrekt diagnos och därmed leda till bättre behandling av sjukdomen och påverka prognosen i form av färre hjärtinfarkter och lägre dödlighet i kranskärslssjukdom.

Genomgången av litteraturen visar:

- att den diagnostiska precisionen för alla de undersökta metoderna är bättre än den för arbetsprov vid utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕)
- att, med avseende på prognos, ger utredning med DT kranskärl något färre hjärtinfarkter jämfört med arbetsprov. Dock påverkas inte dödligheten (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕)
- att utredning med DT kranskärl oftare leder till ändrad läkemedelsbehandling än utredning med arbetsprov (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕)
- att antalet revaskulariseringar ökar efter utredning med DT kranskärl (låg tillförlitlighet ⊕⊕)
- att arbetsprov, såväl som övriga undersökta metoder, leder till ytterst få komplikationer (låg tillförlitlighet, ingen säker skillnad mellan olika metoder, ⊕⊕)
- inga skillnader avseende livskvalitet (QoL) när olika metoder jämförs (låg tillförlitlighet ⊕⊕).
- att omfattningen av efterföljande utredning vid DT kranskärl jämfört med arbetsprov är lika omfattande (cirka 20% av de undersökta), men ser annorlunda ut: fler invasiva kranskärlsröntgen och färre undersökningar med funktionella metoder som till exempel myokardskintigrafi (låg tillförlitlighet ⊕⊕).

Rapporten redovisar resultat från en praxisgenomgång utifrån registerdata i Region Skåne för 2018 med uppföljning 2019. Analysen bygger på vårdproduktionsdata för arbetsprov och annan bild- och funktionsdiagnostik och kopplar nuvarande användning av dessa undersökningar till tidigare och efterföljande förekomst av diagnos ischemisk hjärtsjukdom.

Under kalenderåret 2018 genomfördes totalt mer än 10 500 arbetsprov, nästan 5 200 myokardskintigrafier, omkring 1 300 DT kranskärl samt knappt 5 600 invasiva kranskärlsröntgenundersökningar i Region Skåne. Resultaten pekar också på att nuvarande utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom ser olika ut inom Region Skåne. Det ses

till exempel betydande variationer mellan närliggande kommuner i vilka undersökningar som används.

I Region Skåne gjorde ungefär 8/10 av de som gjort arbetsprov inte någon efterföljande diagnostik. Liknande resultat rapporteras i en nationell dansk studie.

Mot bakgrund av rapportens redovisning av evidens för olika metoder för utredning av kronisk kranskärslssjukdom kan det vara aktuellt att förändra utredningsgången på olika sätt. En implementering av kunskapsunderlaget i HTA-rapporten förväntas leda till en minskning av arbetsprov vid misstänkt kronisk kranskärslssjukdom samt en ökad användning av DT kranskärsl och myokardskintigrafi vid denna indikation. För att påverka utredningsgången mot ett mer jämlikt mönster behövs insatser inom samordning och utbildning i hela Region Skåne.

### Summary

Chronic Coronary Syndrome (CCS) presents with symptoms such as chest pain (angina pectoris) or results in a heart attack (myocardial infarction) which denotes permanent damage to the heart muscle. Myocardial infarction is the most common cause of death in Sweden. 24 800 individuals in Sweden suffered from myocardial infarction during 2018 according to the Swedish National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen). Available treatments for Chronic Coronary Syndrome are lifestyle changes, medical treatment or revascularisation, using invasive coronary angiography or cardiac surgery (Coronary Artery Bypass Graft surgery).

There are many different methods to diagnose suspected CCS. In Sweden, one of the most common used methods for clinical purposes is the exercise test using a stationary bike, with the load level gradually increasing. During the test, different symptoms, blood pressure, pulse as well as electrocardiographical information are registered. More than 10 500 exercise tests were performed in Region Skåne during 2018 and the main indication was suspected CCS.

Many other non-invasive investigational techniques are available to diagnose suspected CCS, e.g. myocardial scintigraphy, coronary computed tomography angiography (CCTA), MR perfusion, PET perfusion and stress echocardiography. These methods are used to a different extent in Sweden as well as internationally. There is an on-going discussion on which of these methods give the best diagnosis/prognosis. Some of the methods may give a more accurate diagnosis than exercise test and may improve the prognosis resulting in fewer myocardial infarctions and hopefully reduce the mortality rate of CCS.

The reviewed literature in the present report shows:

- that the diagnostic precision of all the other investigated non-invasive techniques are better than exercise test to diagnose suspected CCS (with high reliability ⊕⊕⊕⊕).
- that concerning prognosis, investigation using CCTA results in a slightly lower number of myocardial infarctions but does not affect the total mortality rate (medium reliability ⊕⊕⊕).
- that investigation using CCTA more often results in changed medical treatment compared to investigation using exercise test (medium reliability ⊕⊕⊕).
- that quality of life (QoL) does not differ between patients pending on which method is used (low reliability ⊕⊕).
- no reported difference in the magnitude of downstream investigations, approximately 20% of the investigated patients for both CCTA and exercise test undergo further investigations. However, the primary investigation technique affects the downstream investigation methods used, with more Invasive Coronary Angiography (ICA) and less investigations using functional techniques e.g. myocardial scintigraphy being performed when CCTA has been used as primary investigation technique (low reliability ⊕⊕).



- One important piece of information which was revealed during the literature analysis was that after an exercise test the majority of subjects (approximately 80%) are not subject to any further investigation, do not get a new diagnosis or a changed medical treatment.

The report presents results from a register-based analysis of clinical practice in Region Skåne covering investigations performed in 2018 and with follow-up during 2019. The analyses investigated the use of exercise tests and non-invasive investigation techniques. It also links these data on current use of these investigations to prior and subsequent registrations of health care contacts with a diagnosis of ischaemic heart disease.

More than 10 500 exercise tests, nearly 5 200 myocardial scintigraphies, about 1 300 CCTAs, and nearly 5 600 ICA were performed in 2018 in Region Skåne. The results indicate that the current use of investigation techniques for suspected CCS varies geographically within Region Skåne. For instance, patterns of investigations differed also between adjacent municipalities. Data also showed that about 8 of 10 exercise tests were not further followed up by additional diagnostic procedures. Similar results have been reported from a Danish study.

The evidence for the alternative techniques of investigation of suspected CCS and the data on current use suggests that Region Skåne may consider revising recommendations for the clinical investigation steps. An implementation of the knowledgebase from this HTA report is expected to reduce use of exercise tests in the investigation of suspected CCS. It is possible that the number of CCTA and myocardial scintigraphies will increase for people with suspected CCS. Measures for improving coordination and education are needed to improve the equality of use of investigation techniques across Region Skåne.

## Frågeställare och projektdeltagare

### Frågeställare

Marcus Carlsson, VO Bild & Funktion, docent, överläkare, VO Bild & Funktion, Skånes Universitetssjukhus, Lund

### Sakkunniggrupp

Marcus Carlsson; projektledare, docent, överläkare, VO Bild & Funktion, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Beata Borgström-Bolmsjö; med dr, distriktsläkare VC Bokskogen, VO Centrum för Primärvårdsforskning (CPF) Malmö

Annika Brorsson; docent, distriktsläkare, VO Centrum för Primärvårdsforskning.

David Erlinge; professor, överläkare kardiologi, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Isabel Goncalves; professor, överläkare kardiologi, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Maria Kjellin; överläkare radiologi, VO Diagnostik, Skånes sjukhus nordväst, Helsingborgs lasarett

Margrét Leósdóttir; docent, överläkare, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Magnus Simonsson; överläkare, VO Klinisk fysiologi, Skånes sjukhus nordost, Centralsjukhuset Kristianstad

### Resurspersoner

Kristina Arnebrant; informatiker, fil dr, HTA Skåne

Sophia Frantz; HTA-handledare, med dr, överläkare, HTA Skåne

Göran Hollenby; informatiker, HTA Skåne

Jan Holst; HTA-handledare, docent, överläkare, HTA Skåne

Sofia Löfvendahl; hälsoekonom, med dr, HTA Skåne

Katarina Steen-Carlsson; hälsoekonom, docent, HTA Skåne

### Granskare<sup>1</sup>

Jan Engvall, professor i klinisk fysiologi, Linköpings universitet

Kristina Hambreus, med dr och överläkare i kardiologi, Falu lasarett

Staffan Nilsson, docent i allmänmedicin, Linköpings universitet

### Metodstöd

Agneta Pettersson, fil dr, projektledare SBU

Sofia Tranaeus, professor, avdelningschef, SBU

Pernilla Östlund, fil dr, avdelningschef, SBU

### Intressekonflikter och jäv

Ingen av deltagarna i projektet har anmält för ämnet relevanta bindningar eller jäv

### Projekttid

Projektet nominerades 2018-06-20 påbörjades 2018-11-14 och avslutades 2020-10-07

Avslutande uppdatering av litteratursökningen gjordes 2019-10-28.

---

<sup>1</sup> I likhet med SBU så anlitar HTA Skåne externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten har HTA Skåne dock inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

## Hälsoproblem

### Aktuellt hälsoproblem

Hjärtkärlsjukdom är en folksjukdom. I Sverige lever cirka 2 miljoner människor med någon form av hjärtkärlsjukdom. Kranskärlssjukdom är den vanligaste formen av hjärtkärlsjukdom. Kranskärlen försörjer hjärtat med blod. Incidensen av kranskärlssjukdom ökar kraftigt med ökande ålder, en knapp tredjedel av de som drabbas är 80 år eller äldre. Omkring 6 av 10 som drabbas är män. Incidensen är högre bland individer med låg utbildning (Socialstyrelsen 2019, Hjärt-Lungfonden 2019, SWEDEHEART 2020, Sveriges kommuner och regioner 2020(a)).

Kranskärlssjukdom beror oftast på ateroskleros i hjärtats kranskärl. Detta kan leda till övergående syrebrist i hjärtmuskulaturen (reversibel myokardischemi) med symtom i form av kärllkramp eller permanent skada i hjärtmuskulaturen, hjärtinfarkt. Hjärtinfarkt är den vanligaste dödsorsaken i Sverige. Enligt Socialstyrelsen (2019) insjuknade 24 800 personer i hjärtinfarkt under 2018 i Sverige. Detta motsvarar 260 fall per 100 000 invånare.

Kranskärlssjukdom kan förekomma kroniskt eller akut. Vid kronisk kranskärlssjukdom har patienten ofta återkommande ansträngningsutlöst bröstsmärta som kan härledas lång tid tillbaka. Akut kranskärlssjukdom, som oftast utlöses av att en kärlförändring orsakad av ateroskleros spricker (plackruptur), leder ofta till plötslig bröstsmärta hos patienter både med och utan tidigare känd kranskärlssjukdom.

Bröstsmärta är således ett av de primära symtomen vid kranskärlssjukdom, men är också ett vanligt förekommande symtom vid en rad andra sjukdomar. I Sverige har cirka 8% av alla som söker akutvårdsenheter bröstsmärta som kontaktorsak. I ungefär vart femte fall har bröstsmärtan en kardiell orsak, varav kranskärlssjukdom är den vanligaste (Svenska akutvårdsregistret). Det finns något äldre svensk forskning som visar att 1,5% av primärvårdskonsultationer gäller bröstsmärta. Av dessa visade sig ungefär 8% bero på kronisk kranskärlssjukdom (Nilsson 2003).

I de senaste europeiska (ESC) riktlinjerna 2019 (Knuuti 2020) anges att den typiska smärtan vid kranskärlssjukdom uppfyller följande tre kriterier:

1. Tryckande smärta i bröstkorgen, nacken, käken, axlar eller armar.
2. Utlöses av fysisk eller psykisk ansträngning
3. Förbättras av vila eller nitroglycerin inom 5 minuter

Atypiska symtom uppfyller två av dessa kriterier och icke-ischemiska bröstsmärtor uppfyller ett av dessa kriterier.

Denna definition av symtom tillsammans med en indelning efter ålder och kön är grunden för den uppdaterade tabell med skattning av pre-test-sannolikhet (samma sak som PTP, pre-test probability) för kranskärlssjukdom som presenteras i ESC riktlinjer 2019 (Knuuti 2020). Detta gäller patienter som har symtom, men ingen tidigare konstaterad kranskärlssjukdom. En bedömning av patientens pre-test-sannolikhet för kranskärlssjukdom kan användas för att styra utredningen vidare.

**Tabell 1.** Pre-test sannolikhet (PTP, pre-test probability) för kranskärslsjukdom som underliggande orsak till bröstsmärta eller dyspné. Modifierat från europeiska riktlinjer för kronisk kranskärslsjukdom 2019 (Knuuti 2020).

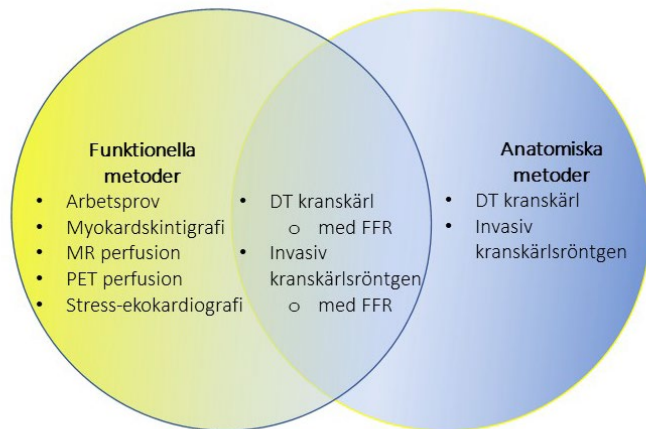
Ålder	Typiska symtom		Atypiska symtom		Icke-ischemiska bröstsmärtor		Dyspné	
	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor
30-39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40-49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50-59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60-69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
70+	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

Det finns olika diagnostiska metoder för att utreda patienter med misstänkt kranskärslsjukdom som orsak till bröstsmärta eller dyspné. När sannolikheten för kranskärslsjukdom är hög väljer man ofta invasiv kranskärlsröntgen, trots större risker med denna metod. Detta beror på att då finns möjlighet att samtidigt ge behandling med ballongvidgning av ett förträngt kärl. Om sjukligheten däremot visar sig vara omfattande vid undersökning med invasiv kranskärlsröntgen kan en kranskärlsoperation (även kallad by pass-operation) vara mer lämplig som behandling. Vid låg/intermediär misstanke om kranskärslsjukdom väljs oftast en icke-invasiv metod för att med högre precision kunna välja ut patienter som bör gå vidare till invasiv utredning.

Arbetsprov har länge varit förstahandsvalet vad gäller utredning av misstänkt kranskärslsjukdom. Arbetsprovet är ett rent funktionellt test, det vill säga hjärtats funktion vid ansträngning testas under standardiserade former (Jorfeldt 2013).

Arbetsprovets självklara plats som förstahandsval för utredning av misstänkt kranskärslsjukdom har kommit att i frågasättas när nya metoder har utvecklats och i många fall implementerats. Indikationer har funnits på att andra metoder för att utreda kranskärslsjukdom har en bättre diagnostisk precision.

Flera av dessa andra diagnostiska metoder adresseras i denna rapport. De olika metoderna är principiellt av funktionell eller anatomisk karaktär. En funktionell metod studerar främst funktionen av hjärtat och en anatomisk metod studerar främst kranskärlens morfologi (form och uppbyggnad). Ett tillägg av flödesmätning till en anatomisk metod (FFR, fraktionell flödesreserv) innebär en mätning av blodtrycket före och efter förträngningen i kranskärllet. Stort blodtrycksfall talar för att hjärtmuskeln riskerar att få otillräckligt med syre vid ansträngning. De olika metodernas tillhörighet framgår i Figur 1. En översiktlig beskrivning av metoderna finns i Tabell 2.



Figur 1. Funktionella och anatomiska metoder för att undersöka misstänkt kranskärlssjukdom

Tabell 2. Sammanfattande beskrivning av metoder.

Metod	Utförande	Kostnad per undersökning i Region Skåne (BOFs prislista)
Arbetsprov	Patienten cyklar på en motionscykel med ökande motstånd. EKG, blodtryck, puls, symtom registreras.	1 500 kr
Myokardskintigrafi (SPECT)	Patienten belastas antingen med cykling eller farmakologiskt med infusion av ett käravidgande ämne. Mot slutet av belastningen ges ett radioaktivt ämne kopplat till ett ämne som binder till hjärtmuskeln i proportion till blodflödet. Efter ca 1 timme tas bilder av hjärtat i en gammakamera. I händelse av patologi tas även bilder i vila som jämförelse.	6 000 kr
DT kranskärl (CT kranskärl, CTA)	Patienten undersöks utan belastning i en datortomograf. Efter en första bildserie för värdering av mängden kalk i kranskärnen, calcium score, ges kontrastmedel för att visualisera kranskärnen och eventuella förträngningar i dessa och ytterligare bildmaterial samlas in. Det finns en programvara som simulerar en flödesmätning över förträngningar från insamlat bildmaterial (DT FFR).	DT kranskärl 6 180 kr  DT FFR (tilläggs kostnad) 11 000 kr
MR perfusion	Patienten belastas med ett käravidgande ämne (adenosin eller regadenoson) och kontrastmedel (gadolinium) ges varpå bilder tas i en MR. För jämförelse föregås belastningen av insamling av bilder i vila.	6 000 kr
PET perfusion	Patienten belastas med ett käravidgande ämne och i omedelbar anslutning till detta ges ett radioaktivt ämne kopplat till ett ämne som binder till hjärtmuskeln i proportion till blodflödet, sedan tas bilder i en PET-kamera. För jämförelse föregås belastningen av insamling av bilder i vila.	12 000 kr

Metod	Utförande	Kostnad per undersökning i Region Skåne (BOFs prislista)
Stress-ekokardiografi	Patienten belastas med dobutamin eller cykling med ökande motstånd. Under tiden sker undersökning med ultraljud för att se om rörligheten i någon del av hjärtat minskar.	6 710 kr <sup>2</sup>
Invasiv kranskärlsröntgen (Koronarangiografi, ICA)	Patienten får en nål i handleden eller lumsken där kontrast injiceras. Med konventionell röntgenteknik (genomlysning) tas bilder av kranskärlen för att visualisera eventuella förträngningar. Flödesmätning (invasiv FFR) görs över upptäckta förträngningar. Vid behov kan behandling i form av ballongsprängning och stentinläggning göras i samma seans.	Invasiv kranskärlsröntgen 4 871 kr  Flödesmätning i kranskärl (invasiv FFR) 6 131 kr (tilläggskostnad)

<sup>2</sup> Detta pris är till skillnad från övriga priser i tabellen hämtat från den regionala prislistan, då metoden ej ingår i verksamhetsområde Bild och Funktions prislista. Generellt gäller att priserna i den regionala prislistan är något högre än de i verksamhetsområde Bild och Funktions prislista, där priserna är mer schablonartat satta.

Sammanfattningsvis innebär det aktuella hälsoproblemet, kronisk kranskärlssjukdom, risk för livslångt lidande, funktionsnedsättning, nedsatt livskvalitet och förtida död. Den sammanvägda svårighetsgraden är svår att värdera, eftersom det finns ett stort spann i tillståndet. Det varierar från måttlig (enstaka anfall med kärkramp) till mycket stor svårighetsgrad (hjärtinfarkt med komplikationer och sjukhusvård).

### Vårdkedja

I nedanstående text beskrivs aktuell vårdkedja och väntetider för patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom i Region Skåne.

### Vårdnivå och vårdkedja

Personer med bröstsmärta finns på de flesta nivåer inom vården. Allt från, i övrigt helt friska individer, som söker sin vårdcentral på ett bokat eller akut läkarbesök, till multisymptom inläggande patienter på någon av sjukhusens olika högspecialiserade avdelningar. Många personer med bröstsmärta söker även direkt på sjukhusens akutmottagningar på egen hand alternativt via ambulans.

Enligt Vårdgivare Skånes nuvarande riktlinjer för ischemisk hjärtsjukdom (Region Skåne 2020) ska primärvården ansvara för den initiala bedömningen samt vidare handläggning av ansträngningsutlöst bröstsmärta/andnöd/arytmi. Därutöver ska primärvården ansvara för patienter med stabil kronisk kranskärlssjukdom. Akutmottagningen skall handlägga patienter med misstänkt akut kranskärlssjukdom. Kardiologmottagningar har ansvar för individer med känd kronisk kranskärlssjukdom med försämrade symtom där farmakologisk behandling inte hjälper samt bistår primärvården i utredningen av svåra och oklara fall.

### Utredning via primärvården

Enligt Vårdgivare Skånes nuvarande riktlinjer (Region Skåne 2020) utreds patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom initialt med vilo-EKG, för att utesluta akut kranskärlssjukdom eller till exempel arytmier, som kan ge liknande symtom. Vilo-EKG är ofta normalt. Typiska EKG-förändringar vid kronisk kranskärlssjukdom kan ibland utlösas vid belastning. Avseende den fortsatta utredningen av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom i primärvården styrs valet av vidare undersökningsmetod av symtom och kardiovaskulär risk. Arbetsprov rekommenderas vid utredning av patienter med låg misstanke om kronisk kranskärlssjukdom, förutsatt att patienten kan cykla. Metodens låga sensitivitet påtalas dock redan i den utredningsalgoritm som används i Region Skåne (Figur 2).

Hos patienter med måttlig misstanke om kronisk kranskärlssjukdom rekommenderas i första hand myokardskintigrafi. Detta gäller även för patienter med förändringar på vilo-EKG som ger misstanke om kranskärlssjukdom, vänstersidigt skänkelblock eller de patienter som inte kan cykla. Ett annat alternativ för vissa i denna patientgrupp, till exempel unga patienter utan eller med enstaka riskfaktorer, är DT kranskärl (Figur 2).

### Utredning via kardiologisk mottagning

Patienter med patologiska fynd på arbetsprov eller myokardskintigrafi, samt oklara fall, remitteras vidare till kardiologisk mottagning för bedömning och utredning. DT kranskärl har börjat användas allt mer, till exempel vid atypiska symtom hos yngre individer eller om arbetsprov och myokardskintigrafi båda är olämpliga eller har gett ottydliga resultat. Undersökningen beställs i nuläget i de allra flesta fall av kardiologer. I dagsläget används stress-ekokardiografi endast i liten omfattning. I Region Skåne används MR perfusion övervägande inom ramen för studier och PET perfusion endast inom ramen för studier.

Indikation för utredning med invasiv kranskärlsröntgen finns enligt nuvarande regionala riktlinjer vid hög pre-test-sannolikhet för kranskärlssjukdom, nedsatt funktion i hjärtats vänstra kammare, minst måttliga tecken på ischemi vid initial utredning, eller utebliven effekt på symtomen av läkemedelsbehandling.

Enligt nuvarande debiteringssystem i Region Skåne debiteras undersökningen den som initierar utredningen, det vill säga den som skickar remissen.



**Figur 2: Nuvarande** flödesschema för patient med stabil bröstsmärta i primärvården (Bilderna är sakkunniggruppens visualisering av Region Skånes **nuvarande** skriftliga riktlinjer för primärvårdens handläggning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom.)

Väntetiderna för såväl diagnostik som besök till kardiologmottagningen i Region Skåne respektive Sverige anges i Tabell 3. Väntetider i Region Skåne liknar de i riket, bortsett från en något längre väntetid på myokardskintigrafi.

**Tabell 3.** Aktuella väntetider i Region Skåne respektive riket, januari 2020 (Sveriges Kommuner och Regioner, 2020 (b)).

Metod	Väntetid Skåne, januari 2020	Väntetid Sverige, januari 2020
Arbetsprov	38 (21–71) medianvärde (min-max) antal dagar	42 (21–72) medianvärde (min-max) antal dagar
Myokardskintigrafi	80 (29–155) medianvärde (min-max) antal dagar	62 (28–132) medianvärde (min-max) antal dagar
Väntetid kardiolog	82 % inom 3 månader, 40 % inom 30 dagar	79 % inom 3 månader, 44 % inom 30 dagar
Invasiv kranskärlsröntgen	94 % inom 3 månader, 50 % inom 30 dagar	98 % inom 3 månader, 58 % inom 30 dagar
DT kranskärl*	22 (1-56) medianvärde (min-max) antal dagar	

\*dessa siffror kommer inte från SKR utan är resultat av lokala remissgenomgångar.



## Aktuellt projekt

### Beskrivning och bakgrundsinformation

Föreliggande HTA-rapport analyserar fördelar och nackdelar med andra relevanta bild- och funktionsdiagnostiska metoder än arbetsprov (nuvarande standardmetod) vid utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom. Bakgrunden är att nya metoder har utvecklats och därefter har riktlinjer förändrats i omvärlden. En analys med regionalt perspektiv efterfrågas.

### Frågeställningar

#### *Fokuserade kliniska frågor*

- 1) Kan andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder förbättra överlevnad och/eller minska antalet kardiovaskulära händelser jämfört med arbetsprov?
  - Leder utredning med andra metoder än arbetsprov till
    - i. lägre dödlighet i kranskärlssjukdom?
    - ii. färre hjärtinfarkter?
    - iii. förändrad läkemedelsbehandling?
    - iv. mer invasiv behandling?
  
- 2) Har andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder som förstahandsmetod för-/nackdelar i jämförelse med arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?
  - Har andra metoder bättre diagnostisk precision än arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?
  - Har andra metoder färre biverkningar, lägre grad av komplikationer och ogynnsamma händelser än arbetsprov i samband med utredning av kronisk kranskärlssjukdom?
  - Har utredning med andra metoder mer positiv påverkan på livskvaliteten än utredning med arbetsprov?
  - Leder andra metoder till mindre mängd efterföljande undersökningar än arbetsprov?

#### *Etiska, organisatoriska och ekonomiska aspekter*

Nedanstående frågeställningar är inte föremål för evidensprövning i denna analys, men tjänar som fördjupning av ämnesområdet.

- 3) Vilka etiska svårigheter bör beaktas vid utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom med andra bild- och funktionsdiagnostiska metoder jämfört med arbetsprov?
  - Se Etik
- 4) Hur används arbetsprov i Region Skåne för utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom idag?
  - Se Undersökning av praxis i Region Skåne samt Hälsoekonomi
- 5) Vilka organisatoriska effekter kan man förvänta sig vid implementering av funktions- och/eller bilddiagnostik som förstahandsval vid utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom jämfört med arbetsprov?
  - Se Implementering

**PICO**

(P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome)

<b>P</b>	Vuxna med låg/intermediär misstanke om kronisk kranskärlssjukdom som orsak till bröstsmärta P <sub>1</sub> tidigare inte känd P <sub>2</sub> tidigare känd
<b>I</b>	Funktions- och/eller bilddiagnostik I <sub>1</sub> Myokardskintigrafi I <sub>2</sub> DT kranskärl I <sub>2a</sub> med FFR I <sub>2b</sub> utan FFR I <sub>3</sub> MR perfusion I <sub>4</sub> PET perfusion I <sub>5</sub> Stress-ekokardiografi I <sub>6</sub> Invasiv kranskärletsröntgen
<b>C</b>	Arbetsprov
<b>O</b>	O <sub>1</sub> Prognostisk betydelse för framtida död, hjärtinfarkt eller annan kardiovaskulär händelse O <sub>2</sub> Betydelse för val av behandling (ingen, livsstil, medicinsk, interventionell) O <sub>3</sub> Diagnostisk precision, påvisande/uteslutande av kronisk kranskärlssjukdom jämfört med arbetsprov O <sub>4</sub> Biverkningar/kompliker/ogynnsam händelse O <sub>5</sub> Hälsorelaterad livskvalitet O <sub>6</sub> Konsekvens av inkonklusiva undersökningar

För diagnostiska studier ingår arbetsprov i I (intervention) och R (reference test) är då invasiv kranskärletsröntgen. För dessa studier har O<sub>3</sub> beaktats.

**Begränsningar**Studiedesign:

- Randomiserade kliniska studier: n≥50 individer/grupp; för prognostiska utfallsmått O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>5</sub> och O<sub>6</sub>
- Jämförande kohortstudier: ≥50 individer/grupp; för prognostiska utfallsmått O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>5</sub> och O<sub>6</sub>
- Renodlade diagnostiska studier: n≥50 individer/grupp; för diagnostisk precision O<sub>3</sub>
- Större (n får bestämmas individuellt) retrospektiva kohort/register studier; för ogynnsamma händelser O<sub>4</sub>
- Systematiska översikter
- Grå litteratur och motsvarande exkluderas

Sökningstid:

Efter 2013-01-01. Begränsningen valdes med hänsyn till att Socialstyrelsen gjorde en litteratursökning inom området, inför publiceringen av Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015, vilken täckte tiden fram till 2013-01-01.

Språk:

Skandinaviska språken och engelska

Bortfall:

Studier med ≥30 % bortfall exkluderas (samma praxis som SBU/Socialstyrelsen)

Uppföljning:

- ≥1 år för prognostiska studier med kliniska utfallsmått
- ≥3 mån för diagnostiska studier

## Evidensprövning

### Litteratursökning

En första litteratursökning utifrån PICO:t gjordes i november 2018 och denna låg till grund för en ungefärlig uppskattning av vilken litteratur som behövde analyseras.

Systematiska litteratursökningar gjordes i januari 2019 i följande databaser: Medline via Ovid, Embase via Ovid, PubMed och Cochrane Library. Uppdaterade sökningar gjordes i samma databaser i oktober 2019.

Kompletterande sökningar gjordes i Google Scholar och i referenslistor till relevanta artiklar. Ett första urval baserat på PICO:t gjordes av två informatiker oberoende av varandra.

Sökningar efter HTA-rapporter gjordes i relevanta databaser, se appendix 1.

Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i ClinicalTrials.gov och WHO-databasen International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) den 28 02 2020. Söktermer, bland annat "Exercise test", CAD, Angina, "Chest pain". Inga relevanta studier påträffades.

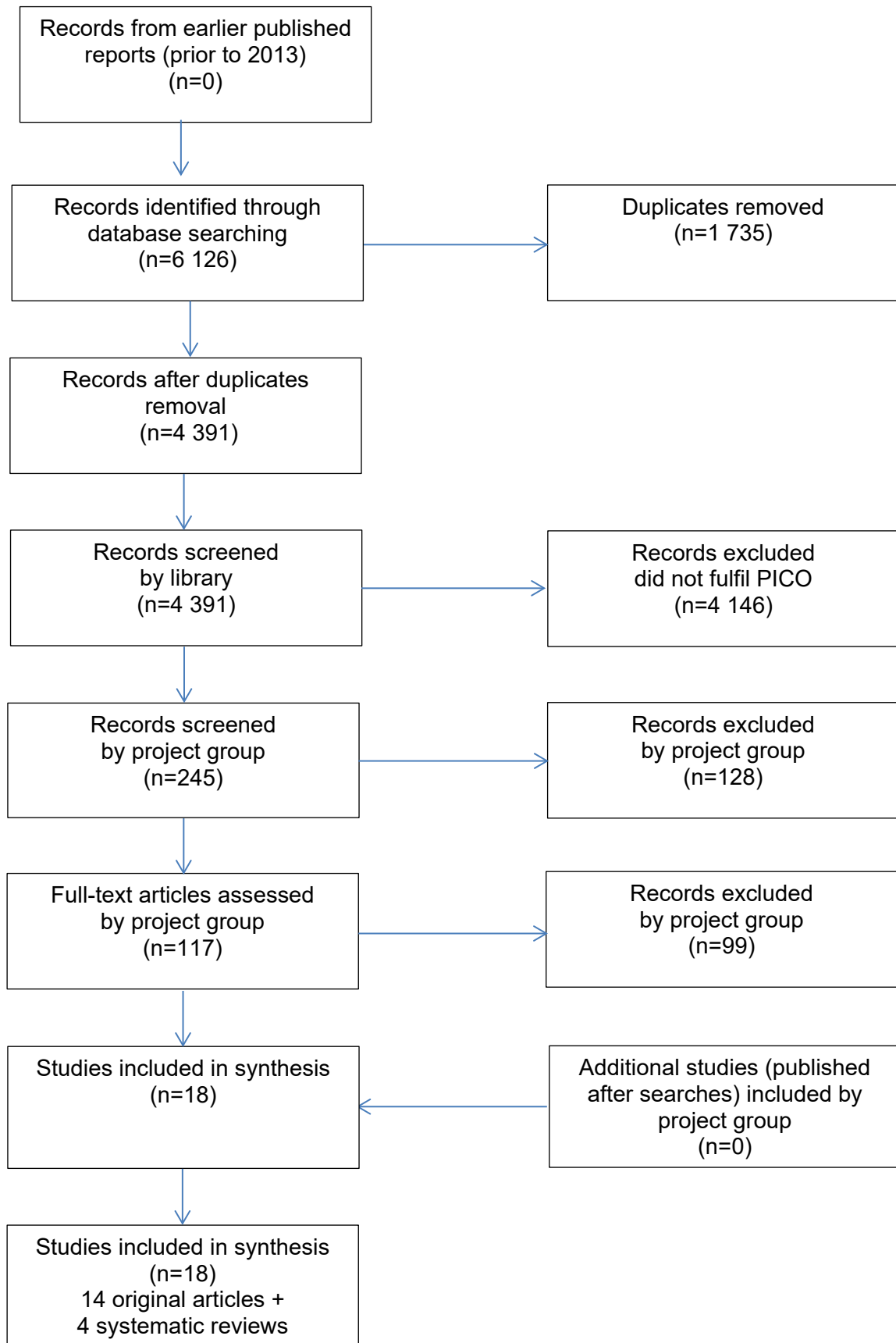
Sökstrategier, urval och referenslistor är sammanfattade i appendix 1.

### Relevansbedömning och kvalitetsgranskning

Primärt identifierades 4391 artiklar efter borttagning av dubletter. Ett urval av 245 artiklar relevansbedömdes därefter av projektgruppen varefter 117 artiklar lästes i fulltext. Minst två personer ur projektgruppen läste samma artikel och bedömningen diskuterades i plenum med hela projektgruppen.

Totalt kom 18 artiklar att inkluderas i den slutgiltiga analysen, 14 originalartiklar respektive 4 systematiska översikter. Dessa 18 artiklar bedömdes alla relevanta i relation till PICO och vara av minst medelhög studiekvalitet (originalartiklar) respektive med låg risk för bias (systematiska översikter, kvalitetsgranskade enligt SBU:s metodbok, mallen ROBIS (risk of bias in systematic reviews)). I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

## Urvalsprocess



## Beskrivning av inkluderade artiklar

För sammanfattningar av artikelförfattarnas slutsatser från respektive inkluderad studie i HTA-analysen, se appendix 2.

### *Kommentar till valet av narrativ analys*

Vid planeringen av föreliggande rapport var målsättningen att göra en nätverksmetaanalys av erhållna data. Förhoppningen var att kunna samla data som jämförde olika metoder direkt med varandra (head-to-head) och att i nätverksanalysen kunna jämföra dem en och en med arbetsprov. Under arbetets gång framkom att det endast fanns ett fåtal sådana studier att tillgå. Majoriteten av de analyserade studierna jämför en ny metod med flera andra i grupp, där arbetsprov ofta ingår som en mindre eller större andel. Vissa metoder ingår som en påtagligt liten del i sådana studier, till exempel stress-ekokardiografi. För nyare metoder som PET perfusion och MR perfusion finns det övervägande diagnostiska studier.

Ett alternativ till en nätverks-metaanalys var att göra en konventionell metaanalys. Dock befanns inte heller det genomförbart på grund av konfigurationen av de studier som inkluderades i analysen. Det generella problemet med att få originalstudier tydligt och specifikt jämför med arbetsprov måste påtalas även i detta sammanhang. Till beslutet att inte göra en metaanalys bidrog också att viktiga metaanalyser redan fanns i de systematiska översikter som inkluderades i rapporten, Nielsen 2014, Smulders 2017, Siontis 2018 och Knuuti 2018. Sakkunnigruppen beslutade därför att göra en narrativ analys av befintligt underlag. I syfte att klarlägga tillgängliga data finns Tabell 3 Sammanfattning av fynd.

Nedan ses sammanfattade resultat av de systematiska översiktsartiklarna och de inkluderade originalartiklarna, presenterat per utfallsmått.

## **Resultat utfallsmått O1: Prognostisk betydelse för framtida död, hjärtinfarkt eller annan kardiovaskulär händelse**

### *Systematiska översikter*

Två systematiska översikter, Nielsen 2014 och Smulders 2017, jämför den prognostiska betydelsen vid utredning med arbetsprov med andra metoder.

Nielsen 2014 analyserar två retrospektiva studier, Shreibati 2011 och Nielsen 2013, vilka båda faller utanför sökbegränsningen för denna rapport. Metaanalysen visar en lägre risk (odds ratio 0,57,  $p=0,02$ ) att drabbas av icke-dödlig hjärtinfarkt för de som utreds med DT kranskärl jämfört med de som utreds med arbetsprov. För död oavsett orsak rapporteras inga siffror specifikt för arbetsprov, men man såg ingen skillnad i detta utfallsmått när arbetsprov ingick som en i gruppen av funktionella metoder ( $p=0,87$ ).

Översikten av Smulders 2017, som är baserad på 165 studier och mer än 20 000 patienter, undersökte det negativa prediktiva värdet av DT kranskärl och ett flertal funktionella metoder, däribland arbetsprov. Det negativa prediktiva värdet var bra för alla metoderna, ingen skillnad kunde observeras avseende hjärtinfarkt eller död.

Resultaten från de två systematiska översikterna visar inte samma resultat. Nielsen 2014 visar på en lägre risk att drabbas av icke-dödlig hjärtinfarkt för de som utreds med DT kranskärl jämfört med de som utreds med arbetsprov medan den andra, Smulders 2017, inte visar på någon skillnad. Någon skillnad i dödlighet ses dock inte i någon av dessa två systematiska översikter.

### *Ej inkluderade systematiska översikter*

Fem systematiska översikter (Bittencourt 2016, Chen 2017, El-Hayek 2014, Foy 2017 samt Hwang 2017) jämför DT kranskärl mot standardvård, där arbetsprov ingår som en av diverse olika funktionella metoder. Ur dessa systematiska översikter har inga data specifikt för arbetsprov kunnat extraheras, och de ingår därför inte i evidensgraderingen.

Bittencourt 2016 bygger på fyra randomiserade kliniska studier med totalt knappt 15 000 patienter, och visar att diagnostik med DT kranskärl minskar risken för hjärtinfarkt. Å andra sidan visar resultaten från den kinesiska metaanalysen av Chen 2017 med lika många patienter från åtta randomiserade kliniska studier, att diagnostik med DT kranskärl inte kan kopplas till en nedgång i allvarliga kardiovaskulära händelser jämfört med standardvård. Ingen av dessa två systematiska översikter visar att diagnostik med DT kranskärl minskar den totala dödligheten, däremot ser man i båda metaanalyserna ett ökat antal invasiva kranskärlsröntgen och revaskulariseringar i gruppen som genomgått DT kranskärl.

Den systematiska översikten av El-Hayek 2014, utgår från fyra olika randomiserade kliniska studier med totalt knappt 6000 patienter som jämför DT kranskärl mot standardvård, där arbetsprov ingår. Den är från USA/Saudiarabien och visar på en signifikant riskreduktion för akut kranskärlssjukdom för gruppen som genomgått DT kranskärl. Man visar även en riskreduktion för revaskularisering och återbesök/återinläggning i DT kranskärl-gruppen. I denna systematiska översikt ser man dock inte en samtidig ökning av antalet invasiva kranskärlsröntgen i DT kranskärl-gruppen vilket de två andra ovan nämnda systematiska översikterna indikerar.

I en översikt med drygt 20 000 patienter med kronisk kranskärlssjukdom i 13 randomiserade kliniska studier jämfördes DT kranskärl med funktionella metoder, där arbetsprov ingick (Foy 2017). Med DT kranskärl ökade antalet invasiva kranskärlsröntgen, antalet revaskulariseringar och läkemedelsbehandlingen, medan incidensen av hjärtinfarkt minskade. Kardiell död var oförändrad.

I översikten av Hwang 2017, där drygt 20 000 patienter med kronisk kranskärlssjukdom i 12 randomiserade kliniska studier ingick, jämfördes DT kranskärl mot funktionella metoder, bland annat arbetsprov. I studien fann man hos de som undersöktes med DT kranskärl en högre frekvens invasiv kranskärlsröntgen och revaskularisering och en signifikant lägre risk för hjärtinfarkt. Ingen skillnad i dödlighet kunde ses.

#### *Originalartiklar*

Resultat från SCOT-HEART studien med 4146 patienter och en uppföljningstid på 4,8 år (SCOT-HEART investigators 2018), visar en lägre förekomst av primärt utfallsmått (död i kranskärlssjukdom eller icke-dödlig hjärtinfarkt) i gruppen som erhållit DT kranskärl som tillägg till standardvård, övervägande arbetsprov, (2,3%) jämfört med gruppen som fått enbart standardvård (3,9%) ( $p=0,004$ ).

I studien av Linde (2015) (600 patienter och uppföljningstid 1,5 år) jämfördes standardvård (övervägande arbetsprov) med DT kranskärl. Det primära utfallsmåttet var ett kompositmått bestående av hjärtdöd, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina, sen revaskularisering och akutbesök på grund av bröstsmärta. I gruppen som fick standardvård drabbades 16% av något i kompositmålet ingående utfall jämfört med 11% i gruppen som fick DT kranskärl.

En annan studie (500 patienter) av McKavanagh (2015) jämförde andelen deltagare som under en uppföljningstid på ett år gjorde besök på akut- respektive kardiologmottagning bland personer som randomiserats till utredning med arbetsprov respektive med DT kranskärl. En större andel i gruppen som utretts med arbetsprov besökte såväl akut (9% vs 3%,  $p=0,025$ ) som kardiolog-mottagning (19% vs 11%  $p=0,036$ ). I artikeln anges att man inte såg någon skillnad avseende kardiella händelser under året, statistik redovisas dock inte.

En registerstudie (Jørgensen, 2017) med uppföljningstid på 3,6 år visade ingen skillnad i dödlighet mellan de som utretts med funktionella metoder (varav 79% arbetsprov och 11% myokardskintigrafi) och de som utretts med DT kranskärl. Däremot sågs en skillnad

avseende andelen som fick hjärtinfarkt, 1,5% bland de som utretts med funktionella metoder respektive 0,8% bland de som utretts med DT kranskärl ( $p < 0,001$ ).

Douglas 2015, baserat på PROMISE-studien (10 003 patienter med två års uppföljning) jämförde funktionella metoder (myokardskintigrafi (68%), stress-ekokardiografi (22%), arbetsprov (10%)) med DT kranskärl. Studien visade, vid ett år, bättre prognos för ett kompositmått bestående av dödlighet, hjärtinfarkt, inläggning för instabil angina eller stor komplikation vid invasiv åtgärd bland de som utretts med DT kranskärl, men vid 2 års-uppföljningen sågs ingen skillnad mellan grupperna.

Pagidipati 2016 baserat på en delmängd av deltagarna i PROMISE-studien (8 966 patienter, uppföljningstid 25 månader). Primärt utfallsmått var ett kompositmått bestående av död, hjärtinfarkt och inläggning för instabil angina. Tjugofem månaders uppföljning visade att för ett patologiskt resultat på DT kranskärl vid jämförelse med ett patologiskt resultat för funktionella belastningstest (där arbetsprov ingick som en minoritet) sågs en signifikant starkare koppling till någon påföljande kardiovaskulär händelse hos kvinnor, medan män erhåller samma prognostiska information oavsett metod.

Sammanfattningsvis visar de analyserade originalartiklarna att det finns prognostiska fördelar med att utreda misstänkt kronisk kranskärlssjukdom med DT kranskärl jämfört med arbetsprov (för numeriska exempel se tabell 4 och 5). Fördelarna utgörs främst av ett lägre antal icke-dödliga hjärtinfarkter bland de som utreds med DT kranskärl jämfört med de som utreds med arbetsprov.

## **Resultat utfallsmått O2: Betydelse för val av behandling**

### *Systematiska översikter*

Ingen systematisk översikt har identifierats som specifikt utvärderar vilken betydelse valet av arbetsprov har jämfört med andra metoder, med avseende på val av påföljande/efterföljande behandling.

### *Ej inkluderade systematiska översikter*

En systematisk översikt (Foy 2017) har studerat betydelse för utfallsmåttet O2, val av behandling. I artikeln redovisas fem studier med 5 625 patienter. Av dessa gällde tre studier (4 814 patienter) misstänkt kronisk kranskärlssjukdom. Man har jämfört antal byten av terapi hos patienter som genomgått DT kranskärl respektive någon funktionell metod. Man fann signifikant fler patienter som fick ASA och statiner efter utredning med DT kranskärl än efter utredning med någon funktionell metod i gruppen med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom. Skillnaden var lika stor mellan grupperna avseende förskrivning av såväl ASA som statiner, 20% fler bland de som utretts med DT kranskärl jämfört med 5% fler bland de som utretts med funktionella metoder fick ökad läkemedelsbehandling. Det var dock signifikant heterogenitet mellan ingående studier. Evidensgraden bedömdes som måttlig. Foy 2017 bedömde att det fanns hög risk för bias särskilt i artiklarna från SCOT-HEART, då 85% av patienterna i båda grupperna (med och utan DT kranskärl) genomgick arbetsprov.

Andelen patienter som genomgick interventionell behandling (revaskularisering) var klart högre hos patienter som först genomgick DT kranskärl (7,2%) jämfört med 4,5% i gruppen som genomgått funktionellt stresstest (relativ risk, 1,86 med 95% konfidensintervall 1,43-2,43). Detta grundades på fyra studier med 14 817 patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom och evidensgraden bedömdes vara måttlig. Denna översikt är dock gjord före 5-årsuppföljningen på SCOT-HEART (SCOT-HEART Investigators 2018) vilken fann att skillnaden i revaskulering tidigt (<1 år) utjämnades över tid och vid 5 år fanns ingen skillnad i grad av revaskularisering.

### Originalartiklar

Det genomgående resultatet för studierna är att den övervägande majoriteten av patienterna inte bedöms behöva ändra medicinsk behandling eller genomgå någon revaskularisering efter den initiala undersökningen, oavsett om det är funktionell metod (inklusive arbetsprov) eller DT kranskärl. De högsta siffrorna i studierna visar att 20% av patienterna efter DT kranskärl får förändrad medicinsk behandling (SCOT-HEART Investigators 2015). Den övervägande andelen av patienterna (80%) behöver heller inte genomgå en ny diagnostisk undersökning efter den första undersökningen oavsett vilken den första undersökningsmetoden var. Livsstilsförändringar efter den diagnostiska undersökningen är inte lika välstuderat.

Andelen patienter som genomgår interventionell behandling med olika utredningsstrategier har studerats i flera artiklar, men oftast inte i jämförelse med enbart arbetsprov. I den randomiserade PROMISE-studien jämfördes en grupp av funktionella belastningstest (arbetsprov, myokardskintigrafi och stress-ekokardiografi) med DT kranskärl. Arbetsprov gjordes bara i en liten andel patienter (10%). Resultaten från PROMISE-studien (Douglas 2015) visar att antalet interventionella behandlingar med s.k. revaskularisering (vanligast stent av stenosen via invasiv kranskärlsröntgen) ökar de första 90 dagarna bland patienter när DT kranskärl görs som initialt test (6,2%) jämfört med arbetsprov eller myokardskintigrafi (3,2%). Även en dansk nationell kohortstudie på alla patienter som genomgått diagnostik av kronisk kranskärlssjukdom 2009-2015 (Jørgensen 2017) visade högre andel revaskulariseringar bland patienter som initialt genomgått DT kranskärl (5,1%) jämfört med arbetsprov eller myokardskintigrafi (3,1%).

Resultaten från SCOT-HEART-studien skiljer sig emellertid från resultaten i PROMISE-studien. I SCOT-HEART-studien fann man en skillnad i andelen tidiga revaskulariseringar (SCOT-HEART investigators 2015) men ingen skillnad vid 5-årsuppföljningen (SCOT-HEART investigators 2018). Detta kan tolkas som att de revaskulariseringar som görs tidigt i DT kranskärlgruppen kommer att behöva utföras men görs sannolikt senare i kontrollgruppen.

Rätt medicinsk behandling är viktigt i denna patientgrupp och det finns riktlinjer för när man ska överväga primärpreventiv behandling hos patienter med riskfaktorer. Fynden från DT kranskärl och invasiv kranskärlsröntgen skiljer sig från funktionell testning genom att man visualiserar lumen av kranskärlen och med DT kranskärl kan man se både lumen av kranskärlen och plack i kranskärlens väggar. Denna information får man inte från funktionella test. Under det senaste decenniet har det diskuterats om man, vid fynd av plack i kranskärlen, ska sätta in primärpreventiv medicinering i högre grad än enbart utifrån riskfaktorbedömning. Resultaten från SCOT-HEART (Williams 2016) visade att i DT kranskärl-gruppen insattes ny preventiv medicinsk behandling hos 19% och i kontrollgruppen i 15%. Detta är snarlikt PROMISE (Ladapo 2016) där andelen som fick ny medicinering i DT kranskärl vs. funktionellt test för ASA 11,8% versus 7,8%, statiner 12,7% versus 6,2%, och betablockad 8,1% versus 5,3%. Observerva att skillnaderna i siffror mellan studierna kan förklaras av att PROMISE delar upp medicinerna och SCOT-HEART rapporterar dem tillsammans. Den danska nationella kohortstudien (Jørgensen 2017) visade också en högre grad av förändringar i medicinering med trombocythämmare (inklusive ASA) och statiner i DT kranskärl-gruppen jämfört med de som genomgick funktionella test. Dessutom fanns det en liten skillnad i hur många som fick förändring av kortverkande nitrater för bröstsmärta. Patienter som genomgick ett funktionellt test fick i större grad förändringar i medicinering för högt blodtryck (thiazider och renin-angiotensin-systemhämmare). Man såg ingen skillnad i förskrivningen av betablockerare mellan grupperna. Intressant är att både påbörjad och avslutad medicinering studerades i dessa jämförelser. Noterbart är att relationen mellan hur många som får nya statiner/ASA är likartad den i de randomiserade studierna. Däremot var andelen som hade preventiv medicinering (t.ex. statiner) vid inklusion i de randomiserade studierna dubbelt så hög som i den danska kohortstudien.



I PROMISE (Ladapo 2016) fann man ingen skillnad avseende livsstilsförändringar mellan grupperna, förutom att en högre andel åt mer hälsosamt efter att ha genomgått DT kranskärl jämfört med efter att ha genomgått någon av de ingående funktionella metoderna.

Sammanfattningsvis visar originalstudierna att den övervägande majoriteten av patienterna inte har bedömts behöva ändra medicinsk behandling eller genomgå någon revaskularisering efter den initiala undersökningen, oavsett utredningsmetod. Det finns flera studier som visar att DT kranskärl oftare leder till initierad eller förändrad farmakologisk behandling än utredning med till exempel arbetsprov. Vad gäller revaskularisering är resultaten något mindre tydliga, studierna visar antingen ingen skillnad i revaskularisering eller något mer revaskularisering efter utredning med DT kranskärl än med funktionella metoder, där arbetsprov ingår.

### **Resultat utfallsmått O3: Diagnostisk precision påvisande/uteslutande av stabil ischemisk hjärtsjukdom jämfört med arbetsprov**

#### *Systematiska översikter*

En viktig iakttagelse som framkommer i analysen av de systematiska översiktsartiklarna och meta-analyserna är att det saknas större studier (>100 patienter) som jämför arbetsprov med invasiv kranskärlsröntgen kompletterat med FFR som referensmetod. Detta är viktigt att ha i åtanke då det leder till en stor skillnad i diagnostisk precision när icke-invasiva metoder jämförs med en anatomisk metod som bedömer stenosgrad (invasiv kranskärlsröntgen) eller invasiv kranskärlsröntgen kompletterat med FFR där den fysiologiska signifikansen av stenosen bedöms. Vid en jämförelse mellan invasiv kranskärlsröntgen och invasiv kranskärlsröntgen med FFR så var sensitivitet och specificitet enbart 69% respektive 67% (n=954) (Danad 2017, ej inkluderad i analysen eftersom jämförelser med arbetsprov saknas). ESC:s riktlinjer rekommenderar att FFR används vid invasiv kranskärlsröntgen för att bedöma om stenoser <90% behöver behandlas interventionellt (Knuuti 2020).

I en stor meta-analys med 13 studier och sammanlagt 2442 patienter som jämför arbetsprov med invasiv kranskärlsröntgen utan FFR som referensmetod (Knuuti 2018) fann man en sensitivitet på 58% och en specificitet på 62%. Detta liknar värdena som Akil (2018, ej inkluderad i analysen eftersom referenstestet för arbetsprov myokardskintigrafi) fann vid jämförelse mellan arbetsprov och myokardskintigrafi. Den diagnostiska precisionen är lägst för arbetsprov jämfört med övriga funktionella metoder när man jämför med invasiv kranskärlsröntgen. På grund av avsaknaden av studier som jämför med invasiv kranskärlsröntgen med FFR är det dock oklart hur resultatet skulle bli om syftet med undersökningen är att hitta stenoser som bör åtgärdas med intervention.

Skillnaden i diagnostisk precision när en metod jämförs med invasiv kranskärlsröntgen eller invasiv kranskärlsröntgen med FFR är stor, exempelvis så har DT kranskärl sensitivitet och specificitet 97% respektive 78% vid jämförelse med invasiv kranskärlsröntgen, men 93% och 53% vid jämförelse med invasiv kranskärlsröntgen med FFR (n=1140). Den låga specificiteten med DT kranskärl har visat sig förbättras om man använder en särskild programvara för bildbearbetning som simulerar vilket FFR värde som stenoserna innebär. Med denna teknik (DT kranskärl-FFR) har man i meta-analyser funnit sensitivitet på 90% och specificitet på 71%, baserat på tre studier med 609 patienter i en systematisk översikt av Danad 2017 (ej inkluderad i analysen eftersom jämförelser med arbetsprov saknas). Studierna som gjorts av denna teknik har gjorts i samarbete med det företag som äger patentet för DT kranskärl-FFR. Detta företag är det enda som ännu finns på marknaden för denna metod. En viktig aspekt är att studierna som jämför DT kranskärl med invasiv kranskärlsröntgen och invasiv kranskärlsröntgen med FFR utgår från att DT kranskärl är positiv vid en stenosgrad >50% (samma gräns som används för invasiv kranskärlsröntgen utan FFR). DT kranskärl kan även detektera förekomsten av ateroskleros som plack i kranskärlen utan signifikans (1-50%). Att detektera plack kan vara viktigt för att identifiera patienter där riskfaktorer ska behandlas, till exempel med blodfettsänkande mediciner och livsstilsförändring.

De metoder som visar högst diagnostisk precision för att hitta fysiologiskt signifikanta stenoser vid invasiv kranskärlsröntgen med FFR är PET perfusion (n=709) och MR perfusion (n=588), med sensitivitet på cirka 90% och specificitet 85-90% (Knuuti 2018). Myokardskintigrafi har lägre diagnostisk precision, 73% sensitivitet och 83% specificitet (Knuuti 2018). Litteratursökningen för denna rapport påvisade inga studier med >100 patienter som jämförde stress-ekokardiografi med invasiv kranskärlsröntgen med FFR. Dessa funktionella diagnostiska metoder (PET perfusion, MR perfusion, myokardskintigrafi och stress-ekokardiografi) identifierar inte själva kranskärlssjukdomen med plack, utan kranskärlssjukdomens effekt på flödet i kranskärlen till hjärtmuskeln.

Ytterligare en aspekt är att pre-test-sannolikheten för signifikant kranskärlssjukdom vid bröstsmärta har reviderats i de senaste ESC riktlinjerna. Detta är grundat på mer moderna populationsstudier och med inkludering av dyspné som symtom. Detta innebär att pre-test-sannolikheten har sjunkit i alla grupper. Arbetsprov har i meta-analysen av Knuuti (2018) visat sig ha värde för att utesluta (=post-test sannolikhet <15%) kranskärlssjukdom vid pre-test sannolikhet  $\leq 19\%$  och för att påvisa (=post-test sannolikhet >85%) kranskärlssjukdom vid pre-test-sannolikhet  $\geq 80\%$ .

När man ska tolka diagnostisk precision utgår man oftast från sensitivitet och specificitet. Det är dock viktigt att informationen tolkas utifrån den population som testet är avsett för. Sensitivitet och specificitet beror inte på prevalensen av sjukdom, men prevalensen i en population kommer i stor utsträckning att påverka hur stor andel av den som blir diagnostiserad som sjuk eller frisk baserat på testet, verkligen är sjuk respektive frisk, till exempel vid ett referenstest. För att exemplifiera detta finns i Appendix 3 några exempel baserade på sensitivitet och specificitet från meta-analysen av Knuuti 2018 och prevalenssiffror uppskattade från Region Skånes verksamheter.

Sammanfattningsvis är det, i vissa fall, viktigare att ett test utesluter sjukdom medan det i andra fall påvisar sjukdom. Detta beror på den kliniska kontexten och prevalensen av sjukdom. I ett primärvårdsperspektiv med låg andel av patienterna där bröstsmärtan beror på kranskärlssjukdom blir det viktigare att ha ett test som utesluter sjukdom i en hög andel av patienterna. En låg specificitet kommer leda till att många patienter får genomgå onödiga undersökningar. På grund av den låga risken för död och hjärtinfarkt i gruppen med pre-test sannolikhet <15% kan man avstå från utredning av dessa patienter. Om man vill utesluta kranskärlssjukdom i denna grupp, till exempel vid anhopning av riskfaktorer, är DT kranskärl mest lämpligt.

En tidigare systematisk översikt (Nielsen 2014) med färre inkluderade patienter (avseende diagnostisk precision) undersökte sensitivitet och specificitet för arbetsprov jämfört med DT kranskärl och fann, liksom Knuuti 2018, att både sensitivitet och specificitet var bättre för DT kranskärl.

Sammanfattningsvis visar de båda systematiska översikterna inkluderade i analysen (Knuuti 2018 och Nielsen 2014) att arbetsprov har en lägre diagnostisk precision än många funktionella metoder samt DT kranskärl.

#### *Originalartiklar*

Det publicerades få studier som specifikt jämför arbetsprov med övriga metoder avseende diagnostisk precision vid diagnostik av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom under sökperioden för denna HTA rapport (2013-). Endast två artiklar inkluderades i analysen.

I PROMISE-studien, en stor randomiserad studie (n=10 003), jämfördes DT kranskärl med funktionella metoder, i huvudsak myokardskintigrafi. Endast 10% av patienterna som utreddes med funktionella metoder genomgick arbetsprov. Diagnostisk precision var inget primärt effektmått i denna studie, dock har subanalyser gjorts, där detta har studerats till exempel Litwin 2019. Den studien visade att falskt positiva fynd med myokardskintigrafi var

vanligare vid BMI>35 än vid BMI<35, men detta sågs varken vid DT kranskärl eller vid arbetsprov (Litwin 2019).

Liknande fynd redovisas i en dansk studie (Linde 2013) där patienter med akut påkommen bröstsmärta, men där blodprov och EKG inte pekat på infarkt, genomgick vidare elektiv utredning. Patienterna randomiserades till antingen DT kranskärl eller funktionell diagnostik (företrädesvis arbetsprov) och det positiva prediktiva värdet för signifikant stenosis vid invasiv kranskärlsröntgen befanns vara högre i DT kranskärl-gruppen (71% vs 36%).

#### **Resultat utfallsmått O4: Biverkningar/komplikationer/ogynnsam händelse**

*Systematiska översikter*

Saknas.

*Originalartiklar*

I Lu 2017 fokuserade man på ett protokoll avseende skillnad i säkerhet, gällande komplikationer vid undersökningarna, bifynd och stråldos, mellan olika funktionella metoder och DT kranskärl. 9570 patienter inkluderades och randomiserades enligt PROMISEs protokoll. 4 733 patienter genomgick DT kranskärl och 4 837 genomgick olika funktionella metoder, varav 3 263 myokardskintigrafi, 1 083 stress-eko och 491 gjorde arbetsprov. Ingen patient fick någon stor komplikation. I DT kranskärl-gruppen ådrog sig 0,8% en mindre komplikation jämfört med 0,6 % i den funktionell testningsgruppen. I DT kranskärl-gruppen fann man bifynd i signifikant högre antal, vilket beror på att metoden visualiserar flera näraliggande organ. Den kumulativa stråldosen efter 90 dagar låg signifikant högre i medelvärde, men lägre i medianvärde i DT kranskärl gruppen. Fyndet är svårvärderat, och av tveksam betydelse för denna rapport.

Sammanfattningsvis redovisar ingen av de icke-invasiva metoderna några stora komplikationer. DT kranskärl identifierar signifikant fler bifynd än funktionella metoder.

#### **Resultat utfallsmått O5: Hälsorelaterad livskvalitet**

*Systematiska översikter*

Saknas.

*Originalartiklar*

Williams 2017 (SCOT-HEART) visar att patienter som gjort DT kranskärl inte förbättrades lika mycket avseende livskvalitet som de som inte gjort DT kranskärl (uppföljningstid 1 år).

Mark 2016 (PROMISE) är en studie av livskvalitet med 5 985 patienter (2 982 från DT kranskärl-armen och 3 003 från armen med funktionella metoder, antal patienter minskade på grund av budgetbegränsningar, uppföljningstid 2 år) från PROMISE-kohorten. Utredning med DT kranskärl såväl som med någon av de funktionella metoderna förbättrade symtombördan och livskvaliteten. Patienterna som utreddes med DT kranskärl fick inte ytterligare fördelar i livskvalitet än patienterna som utreddes med funktionella metoder.

McKavanagh 2015 (CardiacCT for the Assessment of Pain and Plaque, CAPP) visade efter ett år en signifikant större förbättring av livskvaliteten jämfört med utgångsläget för de som utretts med DT kranskärl jämfört med de som utretts med arbetsprov.

Sammanfattningsvis visar analysen inga samstämmiga resultat avseende skillnad i livskvalitet beroende på om utredningen sker med arbetsprov eller någon annan metod.

## Resultat utfallsmått O6: Konsekvens av inkonklusiva undersökningar

### *Systematiska översikter*

Siontis 2018 visade att för misstänkt kronisk kranskärlssjukdom fanns ingen tydlig skillnad mellan de diagnostiska strategierna avseende det efterföljande behovet av invasiv kranskärlsröntgen. Resultaten utesluter inte skillnader i risk för hjärtinfarkt. Arbetsprov ger dock mest efterföljande utredning, mer än DT kranskärl. Myokardskintigrafi och stress-ekokardiografi ger mindre efterföljande utredning än DT kranskärl.

Nielsen 2014 visade att odds ratio för risken att genomgå en invasiv kranskärlsröntgen efter utredning är större efter DT kranskärl än efter arbetsprov.

### *Originalartiklar*

SCOT-HEART investigators (2015) visade att tillägg av DT kranskärl utöver arbetsprov ledde till fler invasiva kranskärlsröntgen och färre belastningstest under de första sex veckorna. I en senare studie sågs inte denna ökning av invasiv kranskärlsröntgen (SCOT-HEART Investigators 2018).

Jørgensen 2017 visade ingen skillnad avseende sammanlagt behov av efterföljande utredning mellan funktionella metoder (arbetsprov och myokardskintigrafi) och DT kranskärl. Efter undersökning, oavsett DT kranskärl eller funktionell metod, gjordes ingen ytterligare utredning på 79% av patienterna under de följande fyra månaderna. Studien visar dock att DT kranskärl oftare leder till invasiv kranskärlsröntgen (14,7%) och funktionella metoder oftare följs av annan icke-invasiv metod.

Sammanfattningsvis visar studier att omfattningen av efterföljande utredning efter DT kranskärl jämfört med arbetsprov är lika omfattande (ca 20% av de undersökta), men ser annorlunda ut. DT kranskärl ger fler invasiva kranskärlsröntgen och färre undersökningar med funktionella metoder.

Tabell 4. Sammanfattning av fynd

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
O1 Prognos	Nielsen 2014	SÖ (61 112 arbetsprov, 9 054 DT kranskärl)	Odds ratio för risken att drabbas av icke- dödlig hjärtinfarkt	<b>DT kranskärl vs arbetsprov</b> 0,57 p=0,02 (fördel DT kranskärl)	Retrospektiva studier
	Smulders 2017	SÖ (16 040 arbetsprov, 18 020 DT kranskärl)	Årliga poolade händelsefrekvenser (annual event rates) av hjärtinfarkt och kardiell död efter negativt resultat av icke-invasivt test.	Bland patienter med känd/misstänkt kranskärlssjukdom: <b>Arbetsprov</b> 0,98 <b>DT kranskärl</b> 0,32 (p 0,004) Endast patienter med misstänkt kranskärlssjukdom: <b>Arbetsprov</b> 0,68 <b>DT kranskärl</b> 0,31 (NS) Justerat för risken i respektive population: <b>Arbetsprov</b> 0,97 <b>DT kranskärl</b> 0,56 (p = 0,04) Justerat för andelen med känd kranskärlssjukdom: <b>Arbetsprov</b> 0,90 <b>DT kranskärl</b> 0,77 (NS) Uppföljningstid i median 2,3 år	I studier görs DT kranskärl i större utsträckning på friska patienter. Kort minsta uppföljningstid (3 månader). Ingen överlappning med inkluderade originalartiklar.
	Douglas 2015	RCT, PROMISE (491 arbetsprov, 4 733 DT kranskärl)	Kompositmått av död, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina eller stor komplikation vid intervention	DT kranskärl 3,3% Stresstest 3,0% (NS) Uppföljningstid i median 25 månader (2,1 år)	Endast 10% (n=491) arbetsprov totalt i PROMISE I denna studie 477 arbetsprov/4692 stresstest

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
	Linde 2015	RCT, CATCH (221 arbetsprov, 299 DT kranskärl)	Andel som drabbas av något i kompositmåttet (kardiell död, hjärtinfarkt, inläggning för instabil angina, sena och symtomorsakade revaskulariseringar och återinläggning för bröstsmärta)	Standardbehandling (221 arbetsprov/301 deltagare) 16% Vård styrd av DT kranskärl 11% (p=0,04) Uppföljningstid i median 18,7 månader (1,6 år)	
	McKavanagh 2015	RCT, CAPP (245 arbetsprov, 243 DT kranskärl)	Besök på akuten, besök på kardiologmottagning	Arbetsprov vs DT kranskärl Besök på akuten 9% vs 3% p=0,025 Besök på kardiologmottagning 19% vs 11% p=0,036 Uppföljningstid 1 år	Konstaterar ingen skillnad avseende MACE, statistik saknas.
	SCOT- HEART Investigators 2018	RCT, SCOT- HEART (1 764 arbetsprov, 1 753 arbetsprov + DT kranskärl)	Andel patienter som drabbats av död i kranskärlssjukdom eller icke-dödlig hjärtinfarkt	Arbetsprov 3,9% Arbetsprov + DT kranskärl 2,3% (p=0,004) Uppföljningstid i median 4,8 år	SCOT-HEART jfr arbetsprov med arbetsprov + DT kranskärl
	Pagidipati 2016	RCT, PROMISE (430 arbetsprov, 4 500 DT kranskärl)	Risken för att drabbas av något i kompositmåttet (död, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina	Kvinnor: DT kranskärl vs stresstest (179 arbetsprov/2388) 5,86 vs 2,27 (p=0,028)	Endast 10% (n=491) arbetsprov totalt i PROMISE

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
			eller stor komplikation vid intervention) vid patologisk undersökning mätt som justerad hazard ratio	Män: DT kranskärl vs stresstest (251 arbetsprov/2078) 2,80 vs 4,42 (ns) Uppföljningstid i median 25 månader (2,1 år)	
	Jørgensen 2017	Jämförande kohortstudie (42 659 arbetsprov, 32 961 DT kranskärl)	Död Hjärtinfarkt	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> Död (ojusterat) 4,0 vs 2,1 p<0,001 Risk för död, justerat Hazard ratio 0,96 (ingen skillnad) Hjärtinfarkt 1,5 vs 0,8 p<0,001 Risk för hjärtinfarkt, justerat Hazard ratio 0,71 (fördel DT kranskärl) Uppföljningstid median 3,6 år	Retrospektiv. Arbetsprov utgör ca 79% av jämförelsegruppen.
<b>O2 Val av behandling</b>	Douglas 2015	RCT, PROMISE (491 arbetsprov, 4 733 DT kranskärl)	Initiering av invasiv kranskärlsröntgen och revaskularisering	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> Invasiv kranskärlsröntgen 8,1 vs 12,2 Revaskularisering 3,2 vs 6,2 P<0,001 Uppföljningstid 90 dagar	Endast 10% (n=491) arbetsprov totalt i PROMISE
	Ladapo 2016	RCT, PROMISE (491 arbetsprov, 4	Initiering av farmaka	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> Aspirin 7,8 vs 11,8	Endast 10% (n=491) arbetsprov totalt i PROMISE

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
		733 DT kranskärl)		Statiner 6,2 vs 12,7 Betablockare 5,3 vs 8,1 P<0,0001 för alla Uppföljningstid 60 dagar	
	SCOT- HEART Investigators 2015	RCT, SCOT- HEART (1 764 arbetsprov, 1 753 arbetsprov + DT kranskärl)	Förändring i farmakologisk behandling	<b>Arbetsprov vs arbetsprov + DT</b> 5% vs 23% p<0,0001 Uppföljningstid 6 veckor	SCOT-HEART jfr arbetsprov med arbetsprov + DT kranskärl
	SCOT- HEART Investigators 2018	RCT, SCOT- HEART (1 764 arbetsprov, 1 753 arbetsprov + DT kranskärl)	Initiering av farmaka, invasiv kranskärlsröntgen och revaskularisering	<b>Arbetsprov vs arbetsprov + DT</b> Preventiv terapi 14,7% vs 19,4% (OR 1,40) Antianginös terapi 10,7% vs 13,2% (OR 1,27) Invasiv kranskärlsröntgen 24,2% vs 23,7% (NS) Revaskularisering 12,9% vs 13,5% (NS) Uppföljningstid i median 4,8 år	Sekundärt effektmått. SCOT-HEART jfr arbetsprov med arbetsprov + DT kranskärl
	Williams 2016	RCT, SCOT- HEART (1 764 arbetsprov, 1 753 arbetsprov +	Initiering av farmaka	<b>Arbetsprov + DT vs arbetsprov (sic!)</b> Preventiv terapi 283 patienter vs 74 patienter (HR 4,03 (p<0,001)	SCOT-HEART jfr arbetsprov med arbetsprov + DT kranskärl



Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
		DT kranskärl)			
	Jørgensen 2017	Jämförande kohortstudie (42 659 arbetsprov, 3 2961 DT kranskärl)	Initering av farmaka, invasiv kranskärlsröntgen och perkutan revaskularisering	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> Aspirin 8,5 vs 12,7 p<0,001 Statiner 9,1 vs 15,9 p<0,001 Betablockare 7,9 vs 6,5 p=0,88 Invasiv kranskärlsröntgen (all) 10,1 vs 14,7 p<0,001 Perkutan revaskularisering 2,2 vs 3,8 p<0,001 Bypass-operation 1,0 vs 1,3 p<0,001 Uppföljningstid 120 dagar	Retrospektiv. Arbetsprov utgör ca 79% av jämförelsegruppen.
<b>O3 Diagnostisk precision</b>	Knuuti 2018	SÖ (2 442 arbetsprov, 2 756 DT kranskärl)	PTP för rule-in (>85% sannolikhet för sjukdom efter undersökning) och rule-out (<15% sannolikhet för sjukdom efter undersökning)	<b>Arbetsprov</b> PTP≥80% rule-in PTP≤19% rule-out <b>DT kranskärl</b> PTP≥58% rule-in PTP≤80% rule-out <b>PET perfusion</b> PTP≥51% rule-in PTP ≤58% rule-out <b>MR perfusion</b> PTP ≥56% rule-in PTP ≤56% rule-out <b>Stress-ekokardiografi</b> PTP ≥56% rule-in PTP ≤48% rule-out	Referensmetod invasiv kranskärlsröntgen utan FFR

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
				<b>Myokardskintigrafi</b> PTP ≥68% rule-in PTP ≤47% rule-out	
	Nielsen 2014	SÖ (totalt 1 349 patienter)	Sensitivitet och specificitet	<b>Sensitivitet</b> arbetsprov 67%, DT kranskärl 98% (p<0,001) <b>Specificitet</b> arbetsprov 46%, DT kranskärl 82% (p<0,001)	
	Linde 2013	Diagnostisk studie, CATCH (221 arbetsprov, 299 DT kranskärl)	Positivt prediktivt värde	DT kranskärl 71% Standardbehandling (221 arbetsprov/301) 36% (p=0,001)	Referensmetod invasiv kranskärlsröntgen med (för intermediära stenoser) och utan FFR
	Litwin 2019	Diagnostisk studie, PROMISE (4 428 stresstest, 4 461 DT kranskärl)	Andelen patologiska invasiva kranskärlsröntgen efter patologiskt invasivt test vid BMI <35 resp >35	<b>BMI&lt;35 vs BMI&gt;35</b> Arbetsprov 56% vs 75% (ns) DT kranskärl 59% vs 52% (ns) Myokardskintigrafi 48% vs 29% (p<0,001) Stress-ekokardiografi 42% vs 67% (ns)	Endast 10% (n=491) arbetsprov totalt i PROMISE. Okänt hur många arbetsprov i denna substudie.
<b>O4 Biverkningar</b>	Lu 2017	RCT, PROMISE (491 arbetsprov av 4 837 stresstest, 4 733 DT kranskärl)	Komplikationer samt bifynd	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> Inga stora komplikationer. Små komplikationer: 0,6 vs 0,8 (NS) Bifynd: 0,7 vs 11,6 (p<0,001) Stråldos, mSv, 90 dagars kumulativ dos Medel: 10,6 vs 12,5 (p<0,001) Median: 11,5 vs 10,3 (p<0,001)	

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
O5 Hälsorelaterad livskvalitet	Mark 2016	RCT, PROMISE (3 003 stresstest, 2 982 DT kranskärl)	Absolut värde i livskvalitet (Seattle Angina Questionnaire)	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> 82,8 vs 83,0 (NS) Uppföljningstid 24 månader	Endast 10% (n=491) arbetsprov totalt i PROMISE. Okänt hur många arbetsprov i denna substudie.
	McKavanagh 2015	RCT, CAPP (245 arbetsprov, 243 DT kranskärl)	Förbättring i livskvalitet (Seattle Angina Questionnaire)	Arbetsprov vs DT kranskärl, medelvärde 4,9 (fördel DT kranskärl) (p =0,041) Uppföljningstid 1 år	
	Williams 2017	RCT, SCOT- HEART (1 672 arbetsprov, 1 755 arbetsprov + DT kranskärl)	Förbättring i livskvalitet (Seattle Angina Questionnaire)	<b>Arbetsprov vs arbetsprov + DT, medelvärde</b> 18,6 vs 15,5 (p<0,0001) Uppföljningstid 6 månader	SCOT-HEART jfr arbetsprov med arbetsprov + DT kranskärl
O6 Konsekvens av inkonklusiva undersökningar	Nielsen 2014	SÖ (61 310 arbetsprov, 9 071 DT kranskärl)	Odds ratio för risken att genomgå invasiv kranskärldröng efter primär utredning	<b>DT kranskärl vs arbetsprov</b> 2,83 (p<0,001)	Retrospektiva studier
	Siontis 2018	SÖ (2 166 ingår i studier med arbetsprov, oklar andel)	Efterföljande utredning	Arbetsprov vs DT kranskärl OR 3,87 Arbetsprov vs MR perfusion OR 4,06 Arbetsprov vs myokardskintigrafi OR 6,78	Nätverksmetaanalys

Utfallsmått	Artiklar	STUDIE (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
				Arbetsprov vs stress- ekokardiografi OR 15,99	
	SCOT- HEART Investigators 2015	RCT, SCOT- HEART (1 764 arbetsprov, 1 753 arbetsprov + DT kranskärl)	Förändring i planerad utredning	Arbetsprov 1% Arbetsprov +DT kranskärl 15% (p<0,0001) Uppföljningstid 6 veckor	Tillägg av DT kranskärl gav fler invasiva kranskärlsröntgen och färre belastningstest
	Jørgensen 2017	Jämförande kohortstudie	Efterföljande utredning	<b>Stresstest vs DT kranskärl (%)</b> Ingen fortsatt utredning 79,4 vs 79,4 (ns) Arbetsprov 2,1 vs 2,9 (p<0,001) DT kranskärl 6,6 vs 1,3 (p<0,001) Myokardskintigrafi 4,8 vs 4,1 (p<0,001) Invasiv kranskärlsröntgen 10,1 vs 14,7 (p<0,001)	Retrospektiv. Arbetsprov utgör ca 79% av jämförelsegruppen.

## Evidensgradering

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Framtida död kardiovaskulär händelse (O1)		8 ingående studier (2 SÖ, 5 RCT, 1 jämförande kohortstudie)			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O1	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
SÖ (Nielsen 2014, Smulders 2017)	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
RCT (SCOT-HEART: SCOT-HEART Inv. 2018, CATCH: Linde 2015, PROMISE: Douglas 2015, Pagidipati 2016, CAPP: McKavanagh 2015)	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
Jämförande kohortstudie (Jørgensen 2017)	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
<b>Slutsats</b>	DT kranskärl kopplas till en bättre prognos än arbetsprov (färre hjärtinfarkter, ingen påverkan avseende dödlighet) (⊕⊕⊕).								
<b>Kommentar</b>	Avdragen för SÖ beror på att det är äldre retrospektiva studier som ingår. Avdragen för RCTerna beror på att blindning saknas och att ingående studier visar olika resultat (ingen alternativ skillnad till fördel för DT). Underlaget i den jämförande registerbaserade kohortstudien försvagas på grund av den okontrollerade selektionen till de olika metoderna.								
Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Betydelse för val av behandling (O2)		6 ingående studier (5 RCT, 1 jämförande kohortstudie)			Studiedesign: RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O2	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (SCOT-HEART: SCOT-HEART Inv. 2015 & 2018, Williams 2016, PROMISE: Douglas 2015, Ladapo 2016)	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
Jämförande kohortstudie (Jørgensen 2017)	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
<b>Slutsats</b>	DT kranskärl påverkar val av behandling och leder till fler revaskulariseringar (⊕⊕) samt ökad läkemedelsbehandling jämfört med arbetsprov (⊕⊕⊕).								

<b>Kommentar</b>	Avdraget för RCTerna beror på att blindning saknas, detta bedöms i sig kunna påverka valet av behandling. Underlaget i den jämförande registerbaserade kohortstudien försvagas på grund av den okontrollerade selektionen till de olika metoderna.
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Diagnostisk precision (O3)		Totalt antal studier: 4 (2 SÖ och 2 diagnostiska studier)			Studiedesign: SÖ och RCT: ⊕⊕⊕⊕			Total tillförlitlighet
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			
O3	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
SÖ (Nielsen 2014, Knuuti 2018)	0	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕⊕ hög
Diagnostiska studier (PROMISE: Litwin 2019, CATCH: Linde 2013)	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
<b>Slutsats</b>	DT kranskärl har en högre diagnostisk precision än arbetsprov (⊕⊕⊕⊕).								
<b>Kommentar</b>	Avdraget för RCT beror på att diagnostisk precision ej var det primära effektmåttet i PROMISE och referensmetoden inte den mest tillförlitliga (invasiv kranskärlsröntgen med FFR).								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Biverkningar (O4)		Totalt antal studier: 1 RCT			Studiedesign: RCT: ⊕⊕⊕⊕			Total tillförlitlighet
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			
O4	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (PROMISE: Lu 2017)	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
<b>Slutsats</b>	DT kranskärl ger precis som funktionella metoder (där arbetsprov ingår) få och lindriga komplikationer. Detta gör det svårt att undersöka skillnader mellan metoderna, mycket stora studier som specifikt studerar detta krävs. DT kranskärl ger fler bifynd än funktionella test. (⊕⊕).								
<b>Kommentar</b>	Avdraget för RCT beror på att data gäller funktionella test där arbetsprov ingår som en del samt att det endast finns en studie publicerad med särskilt fokus på biverkningar och komplikationer.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: Hälsorelaterad livskvalitet (O5)		3 ingående studier (RCT)			Studiedesign: RCT: ⊕⊕⊕⊕			
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
O5	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (SCOT-HEART: Williams 2017, PROMISE: Mark 2016, CAPP: McKavanagh 2015)	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
<b>Slutsats</b>	DT kranskärl ger inga långsiktiga fördelar avseende livskvalitet jämfört med arbetsprov (⊕⊕).								
<b>Kommentar</b>	Avdragen beror på att blindning saknas, patienten är medveten om vilken undersökningsmetod som använts samt att de analyserade studierna påvisar olika resultat.								

Evidens- gradering enligt GRADE	Utfallsmått: Konsekvens av ininklusiva undersökningar (O6)		Totalt antal studier: 2 SÖ, 1 RCT och 1 jämförande kohortstudie			Studiedesign: Jämförande kohortstudie ⊕⊕⊕⊕			
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
O6	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
SÖ (Nielsen 2014, Siontis 2018)	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
RCT (SCOT-HEART: SCOT-HEART Inv. 2015)	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ låg
Jämförande kohortstudie (Jørgensen 2017)	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
<b>Slutsats</b>	Omfattningen av efterföljande utredning efter DT kranskärl jämfört med arbetsprov är lika omfattande (ca 20% av de undersökta) men ser annorlunda ut, fler invasiva kranskärlsröntgen och färre undersökningar med funktionella metoder (⊕⊕).								
<b>Kommentar</b>	Avdrag för SÖ på grund av retrospektiva studier respektive nätverksmetaanalys. Avdrag för RCT på grund av suboptimal jämförelse i SCOT-HEART, tillägg av DT kranskärl utvärderas. För den jämförande kohortstudien avdrag på grund av att resultaten försvagas av den okontrollerade selektionen till de olika diagnostiska metoderna, vilket kan vara en faktor som påverkar valet av fortsatt utredning.								

*Kommentar till Evidensgradering*

En svaghet i ovanstående evidensgradering är avsaknad av numeriska effekttestimat. Detta beror på att de inkluderade originalartiklarna inte presenterar data som gör sådana beräkningar möjliga, främst beroende på att jämförelserna är en metod mot en grupp av metoder. En fingervisning om magnituden i de erhållna resultaten visas i tabell 5.



Tabell 5. Exempel på resultat från inkluderade studier.

Utfallsmått	Exempel på resultat				Originalstudie
<b>O1 (prognos)</b>		<b>Antal med hjärtinfarkt per 1000 undersökta patienter efter i median 3,6 år</b>  <b>(p&lt;0,001)</b>	<b>Efter justering för olika initial risk</b>		Jörgensen 2017
	Funktionella tester (79% arbetsprov)	15			
	DT kranskärl	8	Hazard ratio 0,71 (CI 0, 61-0,82) till fördel för DT kranskärl  29% (18-39%) mindre risk att få hjärtinfarkt efter utredning med DT kranskärl		
<b>O2 (val av behandling)</b>		<b>Antal patienter som påbörjat ny läkemedelsbehandling per 1000 undersökta efter i median 3,6 år</b>  <b>(p&lt;0,001)</b>			Jörgensen 2017
	Funktionella tester (79% arbetsprov)	85 (aspirin)	91 (statiner)		
	DT kranskärl	127 (aspirin)	159 (statiner)		
<b>O3 (diagnostisk precision)</b>		<b>Sensitivitet utan/med FFR som referens</b>	<b>Specifitet utan/med FFR som referens</b>		Knuuti 2018
	Arbetsprov	58/-	62/-		

Utfallsmått	Exempel på resultat				Originalstudie
	DT kranskärl	97/93	78/53		
	Myokardskintigrafi	87/73	70/83		
<b>O4 (biverkningar)</b>		<b>Antal med komplikationer per 1000 undersökta patienter</b>			Lu 2017
	Funktionella tester (10% arbetsprov)	6			
	DT kranskärl	8			
<b>O5 (livskvalitet)</b>	Funktionella tester (10% arbetsprov) jämfört med DT kranskärl	Ingen signifikant skillnad i poäng på Seattle Angina Questionnaire.			Mark 2016
<b>O6 (efterföljande utredning)</b>		<b>Antal patienter som genomgår invasiv kranskärlsröntgen efter 1000 undersökningar</b>			Jørgensen 2017
	Funktionella tester (79% arbetsprov)	101			
	DT kranskärl	147			

## Beskrivning av kunskapsläget

- 1) Kan andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder förbättra överlevnad och/eller minska antalet kardiovaskulära händelser jämfört med arbetsprov?
  - Leder utredning med andra metoder än arbetsprov till
    - i. lägre dödlighet i kranskärlssjukdom (O1)?
    - ii. färre hjärtinfarkter (O1)?
    - iii. förändrad läkemedelsbehandling (O2)?
    - iv. mer invasiv behandling (O2)?

Om DT kranskärl utförs hos de patienter som behöver utredning så finns det evidens för en sänkning i antalet hjärtinfarkter (utifrån danska erfarenheter från 1,5% till 0,8% under 3,6 år (Jørgensen 2017)) men ingen skillnad i överlevnad (O1). Det finns däremot inte studier som gjorts på motsvarande sätt för andra metoder såsom myokardskintigrafi och MR.

Det finns flera prospektiva studier samt stora kohortstudier som jämför utfallet efter en initial undersökning med DT kranskärl, antingen med "konventionell" handläggning eller med funktionella metoder som arbetsprov, myokardskintigrafi och stress-ekokardiografi. Resultaten från dessa visar att den övervägande andelen (80%) som genomgår utredning för bröstsmärta inte får förändrad medicinering efter undersökningen (SCOT-HEART Investigators 2018 och Jørgensen 2017) och endast en mindre andel genomgår en uppföljande invasiv kranskärlsröntgen, i DT kranskärl-gruppen cirka 12% (Douglas 2015) och efter funktionella metoder en lägre andel de första åren (SCOT-HEART Investigators 2018 och Douglas 2015). Man har dock sett en ökad andel patienter som får statiner och trombocythämmare bland de som genomgått DT kranskärl (SCOT-HEART Investigators 2018, Jørgensen 2017, Ladapo 2016). Detta tillsammans med fler patienter som genomgår invasiv kranskärlsröntgen tidigt skulle kunna vara förklaringen till lägre andel hjärtinfarkter om DT kranskärl används istället för konventionell utredning med arbetsprov. Någon skillnad i dödlighet har inte kunnat ses vid jämförelse mellan arbetsprov/funktionell utredning och DT kranskärl som initialt test (Douglas 2015 (2 år), SCOT-HEART Investigators 2018 (5 år), Jørgensen 2017 (3,6 år)).

- 2) Har andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder som förstahandsmetod för-/nackdelar i jämförelse med arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?
  - a. Fördelarna med bilddiagnostik och andra funktionella metoder är högre diagnostisk precision jämfört med arbetsprov (O3).

Sammanfattningsvis har arbetsprov lägre diagnostisk precision än bilddiagnostik och andra funktionella metoder vid utredning av bröstsmärta. Arbetsprov har sensitivitet och specificitet 58%/62% jämfört med anatomiskt signifikanta förträngningar på invasiv kranskärlsröntgen (utan FFR). Övriga metoder har högre diagnostisk precision för att identifiera fysiologiskt signifikanta förträngningar på invasiv kranskärlsröntgen (med FFR), DT kranskärl har sensitivitet och specificitet 93%/53%, myokardskintigrafi 73%/83%, PET perfusion 89%/85% och MR perfusion 89%/87% (Knuuti 2018).

Vid val av utredningsmetod behöver pre-test sannolikheten (pre-test probability PTP) beaktas och under HTA-arbetet har uppdaterade siffror för pre-test sannolikhet publicerats i ESC guidelines 2019 (Knuuti 2020). Vid utredning av  $PTP \leq 15\%$  är utfallet av utredning lågt och många patienter behöver utredas för att hitta en patient med sjukdom. I ESC guidelines 2019 anges vidare att både dödligheten och andelen som får hjärtinfarkt är relativt låg i denna grupp ( $<1\%$  per år) (Knuuti 2020), varför ingen utredning rekommenderas.

Trots att den diagnostiska säkerheten är högre för MR perfusion och PET perfusion jämfört med myokardskintigrafi, stress-ekokardiografi och DT kranskärl finns det i nuläget inga publicerade studier som visar att användning av MR perfusion eller PET perfusion skulle leda till bättre utfall för patienterna.

- b. Avseende biverkningar (O4) finns inga samstämmiga resultat förutom de kända att utredning med DT kranskärl eller myokardskintigrafi ger ökad stråldos jämfört med arbetsprov som inte medför någon stråldos. Föreliggande kunskapsunderlag omfattar inte specifika analyser av skillnader i stråldos mellan olika metoder, men det är viktigt att beakta denna kända biverkning vid ett eventuellt skifte av utredningsalgoritm. De komplikationer som rapporterats är framförallt kopplade till de fall då invasiv kranskärlsröntgen behövs. DT kranskärl är som förväntat den metod som har flest bifynd, för att för att visualisera hjärtat måste man ändå avbilda närliggande strukturer (ex lungor, lever, aorta osv) där bifynd kan identifieras.
- c. De två studier som studerat livskvalitet har inte samstämmiga resultat (O5).
- d. Ett oväntat fynd i rapporten är att den övervägande majoriteten inte behöver vidare utredning efter ett arbetsprov och inte heller får ny diagnos eller förändrad medicinering. Detta kan tolkas som att patienter utreds där det inte behövs i nuläget (O6).

## Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer

### 1. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes (Knuuti 2020)

*Observera att nedanstående engelska text, inklusive Table 5, Figure 1 och Figure 2 är ett citat från ESC guidelines 2019 (Knuuti, 2020) och dessa ingår därför inte i den löpande tabell och figur-numreringen i rapporten.*

#### **Assessment of pre-test probability and clinical likelihood of coronary artery disease**

The performance of the available methods depends on the prevalence of disease in the population studied and, thus, the likelihood that a given patient will actually have CAD. Diagnostic testing is most useful when the likelihood is intermediate.

A simple predictive model can be used to estimate the pre-test probability (PTP) of obstructive CAD based on age, sex, and the nature of symptoms (see Table 5).

Patients with a  $PTP < 5\%$  can be assumed to have such a low probability of disease that diagnostic testing should be performed only for compelling reasons.

Patients should not be routinely referred directly to invasive assessment unless clinical or other data indicate a high likelihood of obstructive CAD.

**Table 5** Pre-test probabilities of obstructive coronary artery disease in 15 815 symptomatic patients according to age, sex, and the nature of symptoms in a pooled analysis<sup>64</sup> of contemporary data<sup>7,8,62</sup>

Age	Typical		Atypical		Non-anginal		Dyspnoea <sup>a</sup>	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

©ESC 2019

CAD = coronary artery disease; PTP = pre-test probability.

<sup>a</sup>In addition to the classic Diamond and Forrester classes,<sup>59</sup> patients with dyspnoea only or dyspnoea as the primary symptom are included. The regions shaded dark green denote the groups in which non-invasive testing is most beneficial (PTP >15%). The regions shaded light green denote the groups with PTPs of CAD between 5–15%, in which testing for diagnosis may be considered after assessing the overall clinical likelihood based on the modifiers of PTPs presented in Figure 3.

### Selecting appropriate testing

The current Guidelines recommend the use of either noninvasive functional imaging of ischaemia or anatomical imaging using coronary CT angiography (CTA) as the initial test for diagnosing CAD.

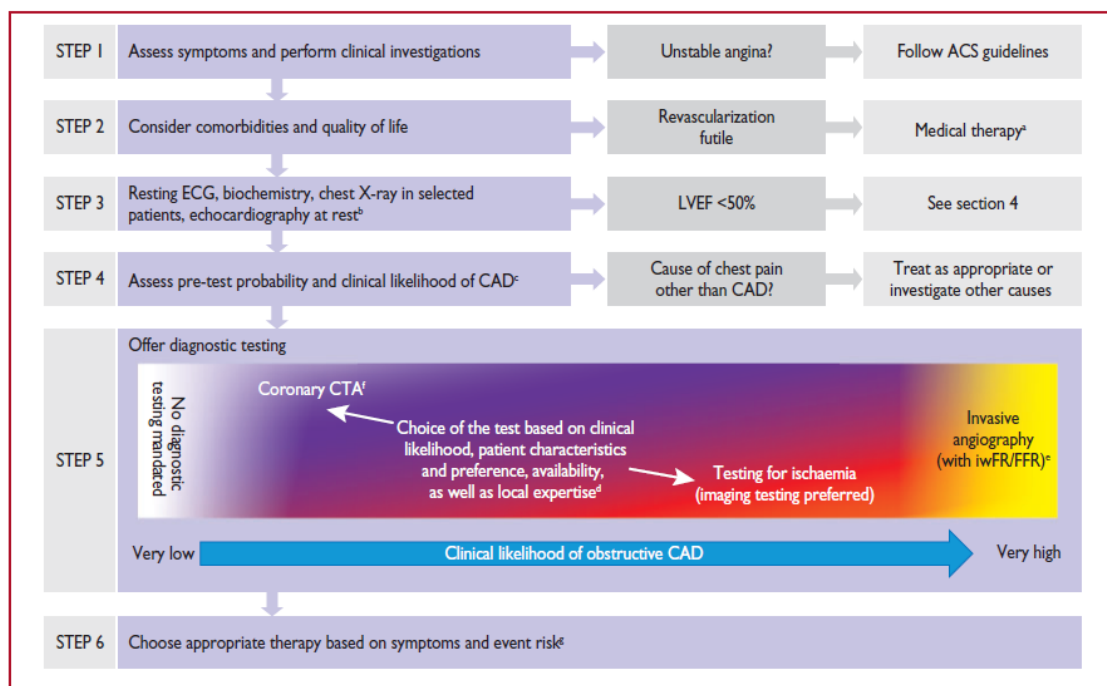
Functional non-invasive imaging tests for the diagnosis of obstructive CAD are designed to detect myocardial ischaemia through wall motion abnormalities by stress CMR or stress echocardiography, or perfusion changes by single-photon emission CT (SPECT), positron emission tomography (PET), myocardial contrast echocardiography, or contrast CMR.

CTA provides high accuracy for the detection of obstructive coronary stenoses defined by ICA, because both tests are based on anatomy. The presence or absence of non-obstructive coronary atherosclerosis on coronary CTA provides prognostic information, and can be used to guide preventive therapy.

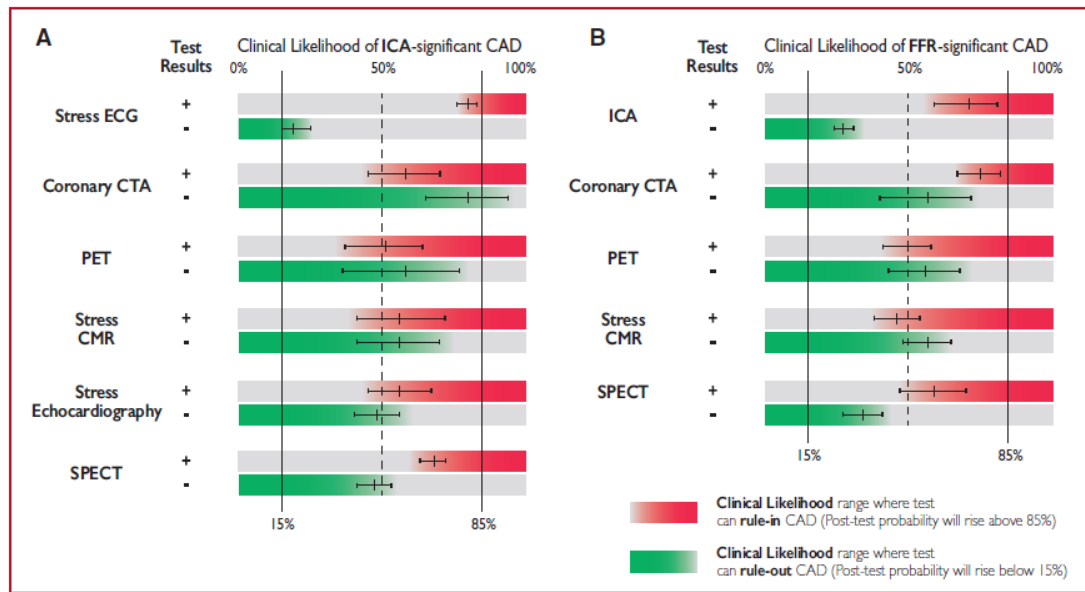
Exercise ECG has inferior diagnostic performance compared with diagnostic imaging tests, and has limited power to rule-in or rule-out obstructive CAD. CTA or functional imaging clarifies the diagnosis, enables the targeting of preventive therapies and interventions, and potentially reduces the risk of MI compared with an exercise ECG.

Guidelines recommend the use of an imaging diagnostic test instead of exercise ECG as the initial test for to diagnose obstructive CAD. An exercise ECG alone may be considered as an alternative to diagnose obstructive CAD if imaging tests are not available, keeping in mind the risk of false-negative and false-positive test results. Exercise ECG may be considered in selected patients to complement clinical evaluation for the assessment of symptoms, ST-segment changes, exercise tolerance, arrhythmias, blood pressure response, and event risk.

**Coronary CTA is the preferred test in patients with a lower range of clinical likelihood of CAD**, no previous diagnosis of CAD, and characteristics associated with a high likelihood of good image quality. Irregular heart rate and the presence of extensive coronary calcification are associated with increased likelihood of non-diagnostic image quality of coronary CTA, and it is not recommended in such patients. **The non-invasive functional imaging tests for ischaemia** typically have better rule-in power and may be preferred in patients at the higher end of the range of clinical likelihood if revascularization is likely or the patient has previously diagnosed CAD (Figure 2 and Figure 5).



**Figure 2** Approach for the initial diagnostic management of patients with angina and suspected coronary artery disease. ACS = acute coronary syndrome; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CTA = computed tomography angiography; ECG = electrocardiogram; FFR = fractional flow reserve; iwFR = instantaneous wave-free ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction. <sup>3</sup>If the diagnosis of CAD is uncertain, establishing a diagnosis using non-invasive functional imaging for myocardial ischaemia before treatment may be reasonable. <sup>4</sup>May be omitted in very young and healthy patients with a high suspicion of an extracardiac cause of chest pain, and in multimorbid patients in whom the echocardiography result has no consequence for further patient management. <sup>5</sup>Consider exercise ECG to assess symptoms, arrhythmias, exercise tolerance, BP response, and event risk in selected patients. <sup>6</sup>Ability to exercise, individual test-related risks, and likelihood of obtaining diagnostic test result. <sup>7</sup>High clinical likelihood and symptoms inadequately responding to medical treatment, high event risk based on clinical evaluation (such as ST-segment depression, combined with symptoms at a low workload or systolic dysfunction indicating CAD), or uncertain diagnosis on non-invasive testing. <sup>8</sup>Functional imaging for myocardial ischaemia if coronary CTA has shown CAD of uncertain grade or is non-diagnostic. <sup>9</sup>Consider also angina without obstructive disease in the epicardial coronary arteries (see section 6).



**Figure 5** Ranges of clinical likelihood of coronary artery disease in which a given test can rule-in (red) or rule-out (green) obstructive coronary artery disease. (A) Reference standard is anatomical assessment using invasive coronary angiography. (B) Reference standard is functional assessment using fractional flow reserve. Note in (B) that the data with stress echocardiography and single-photon emission computed tomography are more limited than with the other techniques.<sup>73</sup> The crosshairs mark the mean values and their 95% confidence intervals. Figure adapted from Knuuti *et al.*<sup>73</sup> CAD = coronary artery disease; CMR = cardiac magnetic resonance; CTA = computed tomography angiography; ECG = electrocardiogram; FFR = fractional flow reserve; ICA = invasive coronary angiography; PET = positron emission tomography; SPECT = single-photon emission computed tomography.

### Tolkning/översättning av de europeiska riktlinjerna

**Man bör göra en bedömning av sannolikheten att patienten har kranskärlssjukdom innan man remitterar för diagnostisk testning eftersom detta har stor betydelse för hur bra varje test presterar.** Detta kan göras baserat på ålder, kön och om patienten har typisk angina, icke typisk angina eller dyspne (se table 5 i ovanstående utdrag från ESC guidelines, alternativt Tabell 1 i rapporten sidan 10). Patienter med <5% sannolikhet för kranskärlssjukdom bör inte göra diagnostisk testning. I praktiken är detta personer under 40 år, män under 50 år med icke-typisk kärlkramp, kvinnor under 60 år med icke-typisk angina och kvinnor under 50 år med dyspné. Övriga bedöms alltså som lämpliga för diagnostisk testning. Patienter bör inte remitteras direkt till invasiv angiografi om det inte finns kliniska data som talar väldigt starkt för signifikant obstruktiv kranskärlssjukdom. Sammanfattningsvis bör alltså de flesta genomgå diagnostisk testning.

### Val av diagnostiskt test

De europeiska riktlinjerna 2019 (Knuuti 2020) rekommenderar antingen icke-invasiva funktionella metoder (myokardskintigrafi, stress-ekokardiografi, PET perfusion eller MR perfusion) eller anatomiska metoder (DT kranskärl) som första test för att diagnosticera kranskärlssjukdom. Funktionella metoder har hög överensstämmelse med invasiv kranskärlsröntgen med FFR. DT kranskärl har hög överensstämmelse med invasiv kranskärlsröntgen utan FFR.

### **DT kranskärl kan detektera icke-obstruktiv ateroskleros vilket kan vägleda preventiva åtgärder.**

Arbetsprov har sämre diagnostisk förmåga och begränsad förmåga att avgöra om kranskärlssjukdom föreligger. Arbetsprov rekommenderas därför endast om övriga metoder inte finns tillgängliga och man ska då vara medveten om hög risk för falskt negativa och falskt positiva resultat. Arbetsprov kan dock användas för att utvärdera arbetsförmåga, arytmier eller blodtrycksfall.

**DT kranskärl rekommenderas vid låg risk för kranskärlssjukdom.**

**Funktionella metoder (myokardskintigrafi, stress-ekokardiografi, PET perfusion, MR perfusion) rekommenderas för patienter med högre risk för kranskärlssjukdom.**

## 2. Riktlinjer från USA

De senaste riktlinjerna från ACC/AHA för diagnos och behandling av patienter med stabil ischemisk hjärtsjukdom som kom 2014, gör ingen bedömning av arbetsprov, myokardskintigrafi, DT kranskärl, MR perfusion eller andra diagnostiska metoder. Den enda diagnostiska metod som diskuteras är invasiv kranskärlsröntgen (Fihn 2014).

## 3. Riktlinjer från Storbritannien

National Institute for Health Care and Excellence (NICE) ger ut riktlinjer i Storbritannien och rekommenderar sedan 2010 (CG95 uppdaterad 30 november 2016) inte arbetsprov för att diagnosticera eller utesluta stabil angina vid utredning av bröstsmärta hos patienter utan känd kranskärlssjukdom. DT kranskärl **rekommenderas** som förstahandsval hos patienter med typisk eller atypisk angina samt icke-anginös smärta med vilo ST-förändringar på EKG. Funktionell bilddiagnostik (myokardscintigrafi, stressekokardiografi eller MR) används om DT kranskärl har visat stenoser av oklar funktionell signifikans eller om DT kranskärl inte är diagnostisk. Om resultaten från de två förstnämnda inte varit konklusiva rekommenderas invasiv kranskärlsröntgen som diagnostisk metod. Vid känd kranskärlssjukdom (t.ex. från tidigare DT kranskärl, invasiv kranskärlsröntgen eller tidigare infarkt eller revaskularisering) med typisk bröstsmärta behövs inte utredning göras. Om det finns oklarheter bör funktionell bilddiagnostik eller arbetsprov genomföras.

NICE publicerade 2019 en översyn av riktlinjerna och bedömde att dessa inte behövde uppdateras, då det inte fanns bättre teknik än den som redan rekommenderats.

NICE har också publicerat en rapport om HeartFlow FFR<sub>CT</sub> i vilken de rekommenderar att metoden ska övervägas för att undvika onödiga invasiva kranskärlsröntgen och revaskularisering. Detta skulle kunna spara £214 per patient (NICE 2017).

## 4. Danska riktlinjer

Dansk Cardiologisk Selskab ger ut riktlinjer (Holdningspapier) och har gjort detta för DT kranskärl 2017 (Abdulla 2017) och Arbetsprov 2019 (Bovin 2019). Arbetsprov rekommenderas inte som utredning vid misstänkt ischemisk hjärtsjukdom i dessa. Indikationer för arbetsprov är däremot att värdera arbetskapacitet och begränsande faktorer, riskvärdering inför hjärtrehabilitering, arytm i inklusive ansträngningsrelaterad arytm eller svimning, ospecifika ansträngningsutlösta symtom t.ex. andnöd, strukturella hjärtsjukdomar, körkortsintyg, behandlingseffekt och pre-operativ riskvärdering.

DT kranskärl rekommenderas vid utredning av stabil bröstsmärta hos patienter med låg till intermediär sannolikhet (15–85%) för signifikant kranskärlförträngning. Däremot så rekommenderas inte DT kranskärl om patienten har känd ischemisk hjärtsjukdom/kranskärlssjukdom och inte heller som screening hos asymtomatiska patienter.

## 5. Socialstyrelsens riktlinjer

I Socialstyrelsens senaste riktlinjer för hjärtsjukvård som publicerades 2018 utvärderades inte arbetsprov för bröstsmärta utan det konstaterades ingå som basutredning för patienter. Riktlinjerna tog däremot hänsyn till vilken bilddiagnostik som skulle användas hos patienter med intermediär pre-test sannolikhet (10–85%) för kranskärlssjukdom.



Tillståndet bedömdes ha låg svårighetsgrad då dödligheten är låg i denna patientgrupp och optimal medicinsk behandling har god effekt. Prioritering avseende vilken metod som skulle användas vid intermediär pre-test sannolikhet gjordes på en skala där 1 är högst prioritering och 10 lägst prioritering och då gavs myokardskintigrafi 4, stress-ekokardiografi 5, DT kranskärl 6 och invasiv kranskärlsröntgen 7 (Socialstyrelsen 2018).

### **Sakkunnigas förslag till ny utredningsalgoritm**

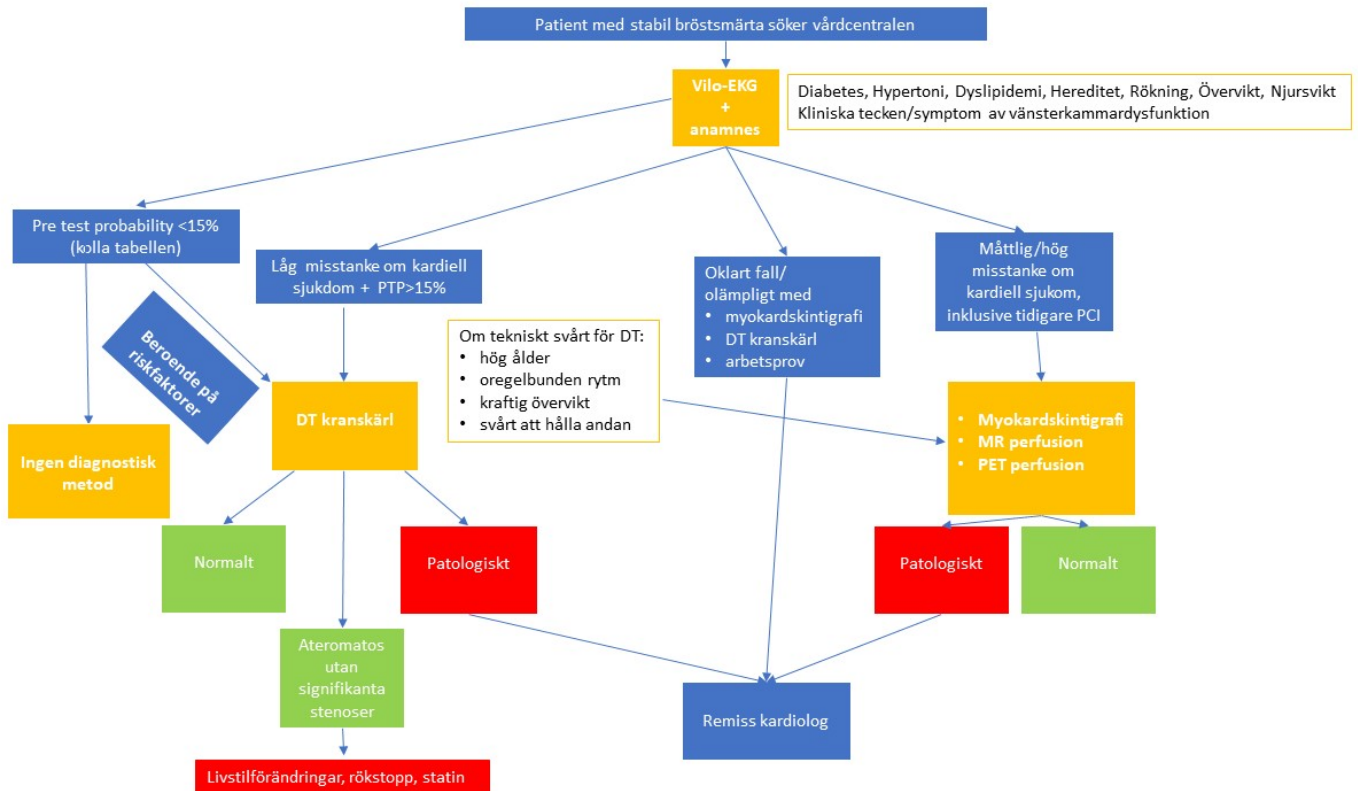
Ett förslag till ny utredningsgång är ett av resultaten av arbetet med HTA-rapporten. Utredningsalgoritmen är baserad på evidens funnen i litteraturen till denna HTA-rapport i kombination med de sakkunnigas erfarenhetsgrundade antaganden där evidens saknas.

Inled med en värdering av patientens pre-test sannolikhet (PTP) utifrån ålder, kön och symtom:

- Vid bröstsmärta hos patient med  $PTP \leq 15\%$  rekommenderas inte utredning
- Om patienten har  $PTP \leq 15\%$  och riskfaktorer i form av diabetes, hypertoni, dyslipidemi, hereditet, rökning, övervikt/fetma eller njursvikt kan dock vidare utredning övervägas.
- Vid  $PTP > 15\%$  bör utredning övervägas
  - Vid PTP som är lätt förhöjt görs i första hand DT kranskärl
    - om DT kranskärl inte kan göras, utförs i första hand funktionellt bilddiagnostiskt test
  - Vid PTP måttligt eller kraftigt förhöjt görs i första hand funktionellt bilddiagnostiskt test, i Region Skåne är myokardskintigrafi den mest tillgängliga metoden.
- Vid känd kranskärlssjukdom (tidigare hjärtinfarkt eller PCI) görs inte DT kranskärl utan i första hand funktionellt bilddiagnostiskt test (myokardskintigrafi, MR perfusion, PET perfusion).
- Vid signifikant kranskärlsförändring på DT kranskärl remitteras till kardiolog för ställningstagande till utredning med invasiv kranskärlsröntgen
- Vid icke-signifikant kranskärlsförändring på DT kranskärl optimeras insatserna för livstilsförändringar och statiner ordinerar om möjligt

Vilka är patienterna där utredning inte rekommenderas ( $PTP < 15\%$ )?

- Med typisk angina utan riskfaktorer
  - män under 40 år
  - kvinnor under 60 år
- Med atypiska symtom utan riskfaktorer
  - män under 50 år
  - kvinnor under 70 år
- Med icke-anginösa symtom utan riskfaktorer
  - män under 60 år
  - alla kvinnor med icke-anginösa symtom eller dyspné
  - män med dyspné under 50 år



Figur 3. Förslag till ny utredningsalgoritm för patient med stabil bröstsmärta vid besök i primärvården, baserat på resultatet i föreliggande rapport kombinerat med sakkunnigas erfarenhetsgrundade antaganden där kunskapsluckor föreligger.

## Etik

Vilka etiska svårigheter bör beaktas vid utredning av misstänkt kronisk kranskärlssjukdom med andra bild- och funktionsdiagnostiska metoder jämfört med arbetsprov?

En grundläggande princip som finns i Hälso- och sjukvårdslagen (HSL)<sup>2</sup> är att vård ska erbjudas på lika villkor för hela befolkningen. Vård omfattar även medicinsk utredning. En av skillnaderna mellan det konventionella arbetsprovet och de andra tekniskt mer sofistikerade metoderna är att dessa inte finns tillgängliga i samma omfattning som arbetsprov. Inom en snar framtid är det dessutom osannolikt att dessa nyare metoder kommer att kunna erbjudas i samma utsträckning som arbetsprov. Patienter som befinner sig tidsmässigt långt från ett sjukhus med kapacitet för de modernare utredningsformerna kommer därför inte att kunna erbjudas dessa på ett enkelt sätt. Om inte de logistiska och organisatoriska aspekterna av detta beaktas kan följden bli en risk för ojämlikhet (se även avsnittet nedan om undanträngningseffekt). I Region Skåne, med generellt korta avstånd, torde detta problem dock vara mindre än på många andra ställen i Sverige.

I Hälso- och sjukvårdslagen fastslås vidare att vård ska byggas på respekt för patientens rätt till självbestämmande och integritet. Under förutsättning att vården tydligt och klart redogör för respektive undersökningsmetods för- och nackdelar bedömer inte sakkunniggruppen att autonomiprincipen kommer att skapa några nya avgörande etiska dilemman i det aktuella fallet. Patientens integritet är nära förknippad med patientens autonomi och inte heller i detta fall anser sakkunniggruppen att det finns skäl att förvänta sig något avgörande etiskt dilemma.

Det finns dock andra aspekter som skulle kunna leda till delvis nya etiska dilemman. Vid en eventuell förskjutning av diagnostiken från arbetsprov till annan bild- eller funktionsdiagnostik, som till exempel DT kranskärl, kan det finnas en ökad risk för en större mängd bifynd, som kräver utredning; exempelvis malignitetsmisstänkta förändringar i lungan. Motsvarande bifynd ses inte när man gör arbetsprov. Vid arbetsprov kan man förvisso diagnosticera annat än kronisk kranskärlssjukdom, till exempel primära arytmier eller obstruktiva lungfunktionsnedsättningar. Dyspné eller subjektiv känsla av arytmier är inte ovanliga patientrapporterade symtom vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom. Dessa fynd är väsentliga differentialdiagnoser till kronisk kranskärlssjukdom. Lungtumörer klassas inte som sådana, varför de istället klassas som bifynd. Det etiska dilemman som klinikern måste förhålla sig till är att man får veta något (som är potentiellt hotande) som varken patienten eller klinikern frågade efter – men med tydliga implikationer.

Ett annat etiskt dilemma är undanträngningseffekten. Om ett införande på bred front av en ny metod exempelvis blir mer resurskrävande än den tidigare finns en tydlig risk att andra patientkategorier kan få stå tillbaka. Således finns risk för att de inte kan komma till diagnostik/behandling lika fort. För den enskilde patienten kan det bli avgörande och för den behandlande klinikern ett svårt dilemma kring vilken patientkategori man skall prioritera.

---

<sup>2</sup> Hälso- och sjukvårdslagen. Tillgänglig från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag\\_sfs-2017-30](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30).

## Organisation

### Interaktion mellan involverade verksamheter

Personer med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom utreds inom såväl primärvården som specialiserad vård (akutsjukvård, internmedicin och hjärtsjukvård) i Region Skånes egen regi liksom i verksamheter med avtal. Detaljerad statistik avseende fördelningen mellan olika enheter återfinns under rubriken Undersökning av praxis i Region Skåne.

Sammanfattningsvis kommer ungefär hälften av remisserna för arbetsprov från primärvården och en tredjedel från specialiserad vård.

### Resurser

Personal:

- Arbetsprov utförs av oftast av biomedicinska analytiker, sjuksköterskor, sjukgymnaster eller läkare. Resultaten tolkas av läkare och svaren skrivs av läkare.
- Övriga analyserade metoder utförs oftast av biomedicinska analytiker, röntgensjuksköterskor eller läkare. Svaren skrivs av läkare.

Utrustning:

- Arbetsprov kräver en ergometercykel med tillhörande övervakningsutrustning.
- Myokardskintigrafi kräver, utöver ergometercykel, en gammakamera, DT kranskärl en datortomograf, MR perfusion en magnetresonanstomograf, PET perfusion en PET-kamera, stress-ekokardiografi en ultraljudsapparat och invasiv kranskärlsröntgen kräver avancerad röntgenutrustning samt utrustning för invasiva ingrepp.
- Utöver hårdvaran krävs anpassad mjukvara för respektive metod.

Lokaler:

Majoriteten av arbetsproven utförs inom klinisk fysiologi, men andra utförare så som till exempel kardiologmottagningar, medicinmottagningar och privata läkarmottagningar finns också.

Mer tekniskt krävande metoder som till exempel myokardskintigrafi och DT kranskärl utförs främst på sjukhusen, inom diagnostiska verksamheter som röntgen, klinisk fysiologi och nuklearmedicin.

### Exklusivitet

Arbetsprov utförs av många olika verksamheter i Region Skåne, såväl offentligt som privat drivna (offentligt finansierade). Eftersom utrustningen är relativt enkel kan arbetsprov utföras även på mottagningar utanför sjukhus. För övriga modaliteter som diskuteras i rapporten krävs i princip sjukhusmiljö. För detaljer kring nuvarande fördelning var god se avsnittet "Undersökning av praxis i Region Skåne".

## Undersökning av praxis i Region Skåne samt hälsoekonomi

### Inledning

Avsnittet beskriver nuvarande användning av arbetsprov och bilddiagnostik som kan ingå i en utredning vid misstänkt kranskärslsjukdom inom Region Skåne. Syftet är att bidra med underlag för vidare diskussion och bedömningar av möjliga ekonomiska och organisatoriska konsekvenser av en förändring jämfört med nuvarande användning av arbetsprov och bilddiagnostiska metoder i olika delar av Region Skåne. Praxisundersökningen som redovisas nedan består av följande delar:

Nuvarande användning av diagnostiska metoder för kronisk kranskärslsjukdom

- Beskrivning av populationen
- Antal undersökningar och beräknade totala kostnader
- Remitteringsmönster
- Uppföljande diagnostik efter arbetsprov
- Utförare
- Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter arbetsprov

I appendix 4 redovisas material och metod samt kompletterande resultat till huvudrapporten.

Sist presenterar avsnittet en sammanställning av ett urval av hälsoekonomiska studier som analyserat ekonomiska aspekter på arbetsprov och bilddiagnostik vid misstänkt kronisk kranskärslsjukdom. Sammanställningen diskuterar vilken studiedesign som använts och vilken typ av datamaterial som varit underlag för analyserna. Studiernas resultat och slutsatser kommenteras kort som en utgångspunkt för diskussion om överförbarhet till svenska förhållanden i Region Skåne utifrån möjliga skillnader i organisation av hälso- och sjukvården, klinisk praxis och prisbilder för diagnostik och vårdåtgärder.

### Nuvarande användning av diagnostiska metoder för kronisk kranskärslsjukdom inom Region Skåne

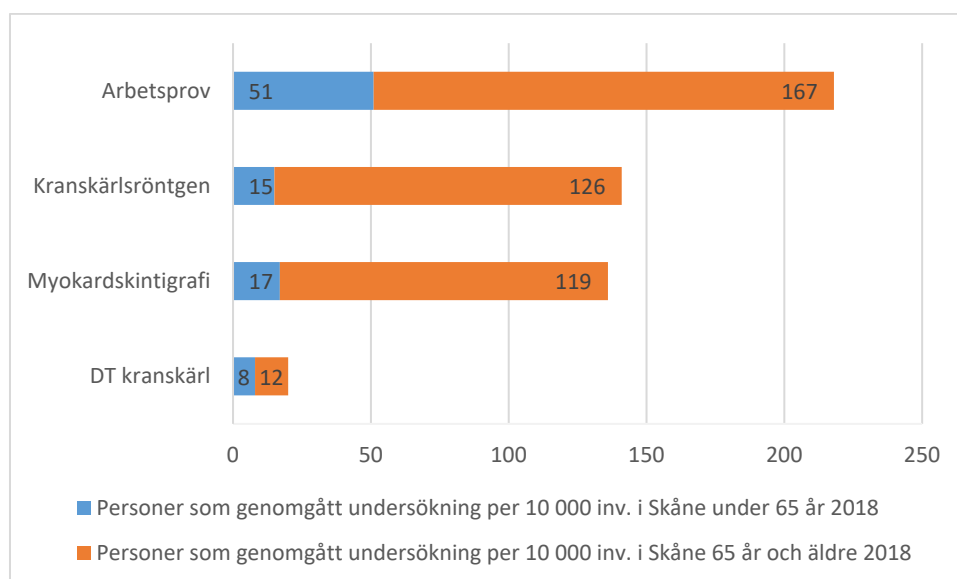
Underlaget utgjordes av registerdata över utförda arbetsprov och bilddiagnostiska undersökningar som registrerats i något av två av Region Skånes administrativa datasystem Radiology Information System (RIS) och i Region Skånes Vårddatabaser (RSVD) under 2018 och 2019. Syftet var att beskriva Region Skånes användning av olika diagnostiska metoder. För kalenderåret 2018 beräknades dels antal genomförda undersökningar dels antal personer som genomgått dessa undersökningar. Därefter beräknades hur många av de personer som gjort ett arbetsprov som också gjorde någon form av bilddiagnostik fram till 17 december 2019. Uppföljningstiden för bilddiagnostik var därmed minst 12 månader. Från registerdata hämtades också uppgifter om förekomst av vårdkontakter med diagnoser för ischemisk hjärtsjukdom 2016-2019 i RSVD. Detaljerad information om material och metod finns i appendix 4.

Registerdata har flera fördelar, såsom snabb tillgång till data till relativt låg kostnad. Samtidigt kan det finnas begränsningar med registerdata, exempelvis saknade värden och felklassificering. Om detta är systematiskt kan det leda till skevhet i resultaten. En studie av data från RSVD från 2019 visar att få läkarbesök saknar diagnosregistrering under den senaste femårsperioden, vilket tidigare varit ett problem särskilt avseende primärvården (Löfvendahl 2020). Som ett led i att validera resultaten gjordes en jämförelse av ett urval avregistrerade data från RIS med motsvarande data i det nationella kvalitetsregistret SWEDEHEART (se appendix 4).

### Population

Under kalenderåret 2018 genomfördes totalt mer än 10 500 arbetsprov, nästan 5 200 myokardskintigrafier, omkring 1 300 DT kranskärl samt knappt 5 600 kranskärlsröntgenundersökningar i Region Skåne som registrerades i RIS eller RSVD (Tabell 5).<sup>3</sup> MR perfusion och PET perfusion användes i begränsad utsträckning. Endast ett fåtal personer registrerade mer än ett arbetsprov under 2018 och ungefär 1% avled före sista dag för uppföljning.<sup>4</sup> Den genomsnittliga uppföljningstiden efter arbetsprov var 540 dagar (SD +/-108 d). Kompletterande information om vad som avses med de olika undersökningarna återfinns i appendix 4 under rubrikerna "Material och metod". Under rubriken "Kompletterande resultat till huvudrapporten" återfinns statistiksammansättningar över användningen av de olika undersökningarna. Där återfinns också en jämförelse av statistiken från RIS-systemet med statistik inrapporterad till kvalitetsregistret SCAAR inom SWEDEHEART för undersökningarna DT kranskärl och invasiv kranskärlsröntgen.

I Figur 3 relateras några av de aktuella undersökningarna till befolkningen i Region Skåne uttryckt som antal undersökningar per 10 000 invånare under respektive över 65 år. För hela Skåne var det i genomsnitt 51 personer per 10 000 invånare under 65 år som gjorde arbetsprov 2018. Motsvarande siffra för personer över 65 år var 167. Antalet utförda invasiva kranskärlsröntgenundersökningar respektive myokardskintigrafier per 10 000 invånare i Region Skåne under 2018 låg på ungefär samma nivå både för dem under och över 65 år och var betydligt lägre till antalet jämfört med arbetsprov.

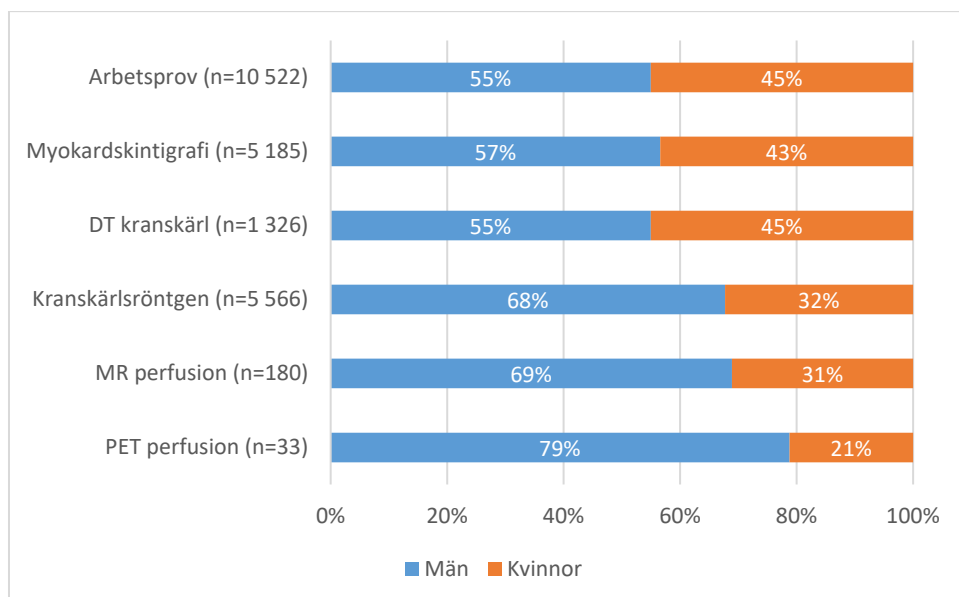


Figur 3. Antal personer per 10 000 invånare i Region Skåne som genomgått arbetsprov, invasiv kranskärlsröntgen, myokardskintigrafi och DT kranskärl under 2018 sorterade från högst till lägst antal. Resultat för personer under 65 år (blå del av stapeln) och personer 65 år och äldre (orange del av stapeln). Datakällor RIS och RSVD.

Figur 4 visar att fler män än kvinnor gjorde arbetsprov och bildiagnostiska undersökningar. Mönstret var särskilt tydligt för invasiv kranskärlsröntgen, MR perfusion och PET perfusion. Fördelningen för arbetsprov, DT kranskärl och myokardscint var jämnare, män ca 55% och kvinnor ca 45%.

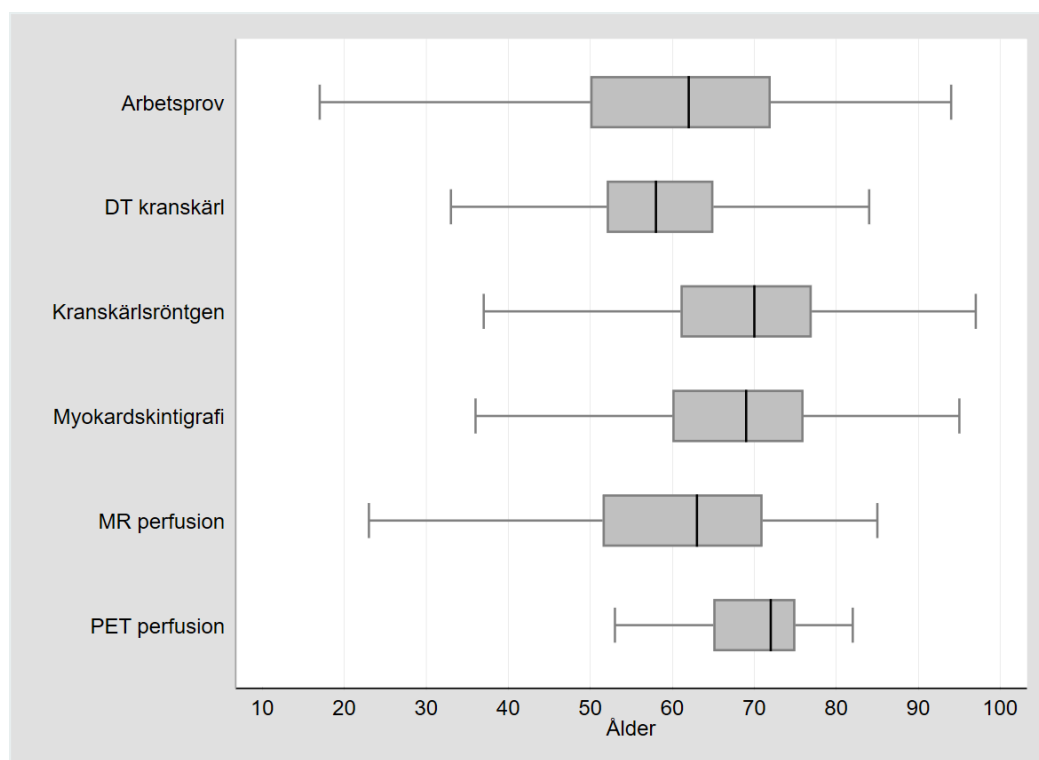
<sup>3</sup> Det saknas tillräckliga uppgifter om de cirka 1 000 arbetsprov utförda i privata vårdgivare som ersätts enligt den nationella taxan och inte följs upp inom Region Skånes system. Dessa ingår inte i analysen.

<sup>4</sup> 10 416 personer gjorde 10 522 arbetsproven. Totalt avled 118 personer (1,1%) fram till 31 december 2019 (85 av 5 717 män och 33 av 4 699 kvinnor).



Figur 4. Antal utförda undersökningar i Region Skåne 2018 och fördelning män och kvinnor. Datakällor RIS och RSVD

Personer som gjorde arbetsprov och datortomografi var i genomsnitt yngre än de som gjorde de övriga undersökningarna. Patienternas åldersfördelning för de olika diagnostiska modaliteterna redovisas i Figur 5.



Figur 5 Åldersfördelning bland de personer som genomgick de olika undersökningarna under 2018. Boxplot med median samt 25:e och 75:e percentilen. Boxarnas så kallade morrhår visar värdet för den observation i materialet som ligger längst ut inom avståndet  $1,5 \cdot$  boxens spannvidd från boxens kant.

### Antal undersökningar och beräknade totala kostnader

Under 2018 registrerades totalt över 22 800 diagnostiska undersökningar i de patientadministrativa systemen till en kostnad av omkring 84 miljoner kronor. Arbetsprov, myokardskintigrafi samt invasiv kranskärlsröntgen stod för 90% av kostnaderna. DT kranskärl med FFR, MR perfusion och PET perfusion är dyrare per undersökning, men används i mer begränsad utsträckning än de undersökningar som har lägre enhetskostnad (Tabell 6).

Tabell 6. Arbetsprov och bilddiagnostiska undersökningar som registrerats i RIS eller RSVD under 2018. Antal (%) samt kostnad i kronor.

Undersökning	Antal (%)	Enhetskostnad	Kostnad
Arbetsprov	10 522 (46)	1 500	15 783 000 (19)
Myokardskintigrafi	5 185 (23)	6 000	31 110 000 (37)
DT kranskärl	1 315 (6)	6 180	8 127 000 (10)
DT kranskärl med FFR	11 (<1)	11 000	121 000 (<1)
MR perfusion	180 (1)	6 000	1 080 000 (1)
PET perfusion	33 (<1)	12 000	396 000 (<1)
Invasiv kranskärlsröntgen <sup>1)</sup>	5 566 (24)	4 871	27 111 000 (32)
Totalt	22 812 (100)		83 729 000 (100)

<sup>1)</sup> Kostnader avser invasiv kranskärlsröntgen men inkluderar inte eventuellt tillägg av flödesmätning i kranskärlen.

### Remitteringsmönster

För undersökningar som registrerats i systemet RIS (omkring 80%) finns även uppgift om vilken vårdenhet som remitterat. Tabell 7 visar att primärvården står för nästan hälften av alla remitteringar till arbetsprov. Om man i beräkningen endast beaktar arbetsprov där uppgift om remittent finns blir andelen högre (59%, 4 959 av totalt 8 421 som registreras i RIS). Remittenterna inkluderar både Region Skånes egna vårdgivare och vårdgivare som har avtal med Region Skåne. Primärvården remitterar även i begränsad utsträckning till myokardskintigrafi (28% av alla remisser) och DT kranskärl (9% av alla remisser). Få remisser kom från företagshälsovården. Den specialiserade vården dominerar som avsändare av remisserna till invasiv kranskärlsröntgen, PET perfusion, MR perfusion och DT kranskärl.

Tabell 7. Remitterande instanser för arbetsprov och bilddiagnostik, antal (%).

Remitterande instans	Antal (procent) utförda undersökningar					
	Arbetsprov	Myokardskintigrafi	DT kranskärl	MR perfusion	PET perfusion	Kranskärlsröntgen
Primärvård	4 959 (47)	1 462 (28)	115 (9)	6 (3)		5 (<1)
Specialiserad vård	3 395 (32)	3 721 (72)	1 211 (91)	174 (97)	33 (100)	5 561 (100)
Företagshälsovård	67 (1)	2 (<1)				
Uppgift saknas <sup>1)</sup>	2 101 (20)					
Totalt	10 522	5 185	1 326	180	33	5 566

<sup>1)</sup> Inkluderar arbetsprov genomförda av vårdgivare som finns i RSVD men inte registreras i RIS.

En genomgång av alla inkomna remisser till klinisk fysiologi på Skånes universitetssjukhus (Malmö och Lund), Helsingborgs lasarett och centralsjukhuset i Kristianstad under november 2019 gjordes av sakkunniggruppen (Tabell 8). Syftet var att få en uppfattning om hur stor andel av remisserna som hade indikationen misstänkt kranskärlssjukdom. Resultatet visade att majoriteten av remisserna (60-70%) hade denna indikation. Dock finns en organisatorisk skillnad mellan orterna som kan tänkas påverka resultaten. I Helsingborg utförs arbetsprov även på kardiologmottagningen i motsats till i Malmö och Lund där endast enstaka



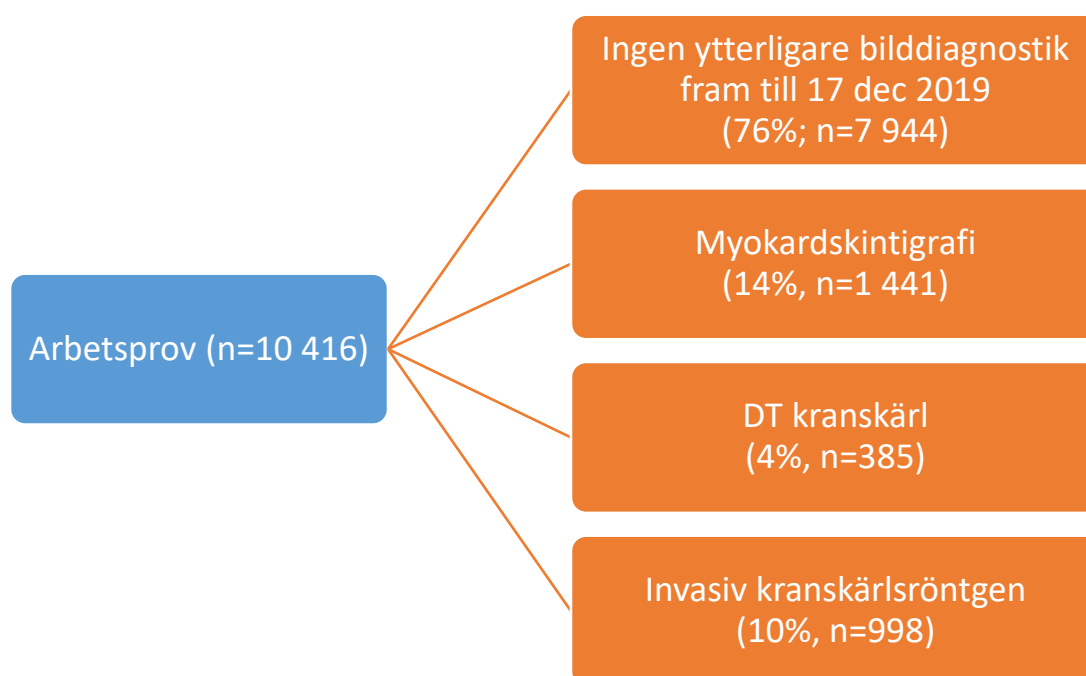
arbetsprov utförs utanför klinisk fysiologi och i Kristianstad görs alla arbetsprov på klinisk fysiologi.

Tabell 8. Antal remisser och total andel remisser till arbetsprov med indikation misstänkt kronisk kranskärlssjukdom utförda inom klinisk fysiologi på Skånes universitetssjukhus, Helsingborgs lasarett och centralsjukhuset i Kristianstad under november 2019.

Sjukhus	Indikation kronisk kranskärlssjukdom	Indikation kronisk kranskärlssjukdom + arytm	Total andel med indikation kronisk kranskärlssjukdom	Totalt antal granskade remisser
Helsingborg	188	41	94%	244
Kristianstad	98	0	58%	168
Malmö och Lund	220	54	71%	386

#### Efterföljande diagnostik efter arbetsprov

Av de personer som gjorde arbetsprov under 2018 har de flesta (76%, n=7 944) inte registrerat någon ytterligare bilddiagnostisk undersökning under de efterföljande 12 månaderna (Figur 6). Arbetsprovet följdes dock upp av en myokardskintigrafi för 14% av personerna och av en invasiv kranskärlsröntgen för 10%. Därmed uppvisar Region Skåne under 2018 liknande de siffror som redovisas i den danska registerstudien av Jörgensen (2017) med avseende på efterföljande bilddiagnostik. Väntetiden fram till genomförande av myokardskintigrafi efter ett arbetsprov under 2018 var över tre månader [median 104 dagar (25:e percentilen 48; 75:e percentilen 166)]. Till DT kranskärl var det kortare väntetid, drygt två månader [69 dagar (35; 188)]. Väntetiden var nästan tre månader till invasiv kranskärlsröntgen [88 dagar (7; 191)]. I appendix 4 redovisas ytterligare statistikuppgifter om uppföljande diagnostik efter arbetsprov (Tabell A4:7).



Figur 6. Antal personer som har ytterligare bilddiagnostik fram till 17 december 2019 efter ett arbetsprov mellan 1 januari och 31 december 2018. En person kan ha ingen, en eller flera ytterligare undersökningar.

### Utförare

Tabell 8 visar fördelningen mellan olika utförare av de fyra diagnostiska undersökningarna med fler än 300 händelser under 2018. Arbetsprov genomfördes både på regionens egna sjukhus och hos privata vårdgivare medan myokardskintigrafi, DT kranskärl och invasiv kranskärlsröntgen förutsätter omfattande teknisk utrustning och därför främst erbjuds på de fyra större sjukhusen. Det går inte att inom ramen för analyserna avgöra i vilken utsträckning observerade skillnader i användning av olika diagnostiska modaliteter som visas i Tabell 9 beror på sjukhusens kapacitet, behov i upptagningsområdet, skillnader i remitteringsmönster och praxis. Resultaten visar att Skånes universitetssjukhus gör förhållandevis få arbetsprov medan centralsjukhuset i Kristianstad gör förhållandevis få DT kranskärl. Nästan hälften av alla DT kranskärl som gjordes i studiepopulationen 2018 gjordes vid Skånes universitetssjukhus i Malmö.

Antal diagnostiska undersökningar kan förväntas variera mellan sjukhusen eftersom det bor olika många personer i sjukhusens närhet. Vårdsökande påverkas emellertid inte bara av upptagningsområde och den geografiska tillhörigheten är inte strikt. Därför har inte produktionsdata i Tabell 8 relaterats till mått på befolkningsstorlek kring sjukhuset.

Appendix 4 redovisar en beskrivning av antal personer som genomfört arbetsprov respektive bilddiagnostik per 10 000 folkbokförda personer per skånsk kommun (Figurerna A4:1 till A4:4 på sidorna 107 till 111). Figurerna visar på en betydande variation i antal genomförda undersökningar i förhållande till befolkningen och i flera fall kan geografiskt närliggande kommuner återfinnas i varsin ända av den skånska fördelningen. Redovisningen av användning av olika undersökningsmodalitet i förhållande till användarnas folkbokföringskommun ska ses som ett kompletterande underlag för vidare diskussioner avseende perspektivet jämlik vård i Region Skåne där avstånden mellan bostadsort och sjukhus är korta i ett riksperspektiv.

Tabell 9. Utförande sjukhus enligt RIS\* och RSVD\*\*Fördelning mellan sjukhus för arbetsprov, myokardskintigrafi, datortomografi och invasiv kranskärlsröntgen. Antal utförda undersökningar (% av totalt antal i Region Skåne).\*\*\*

Sjukhus	Antal (%) utförda undersökningar			
	Arbetsprov	Myokardskintigrafi	DT kranskärl	Invasiv kranskärlsröntgen
Ängelholms sjukhus	157 (2)			
Helsingborgs lasarett	2 918 (28)	485 (9)	360 (27)	1 314 (24)
Centralsjukhuset Kristianstad	1 716 (16)	751 (14)	70 (5)	1 069 (19)
Hässleholms sjukhus	481 (5)			
Lasarettet i Landskrona	343 (3)			
Skånes universitetssjukhus				
Lund	2 011 (19)	1 811 (35)	224 (17)	2 065 (37)
Malmö	1 592 (15)	2 138 (41)	635 (48)	1 118 (20)
Ej specificerat	193 (2)			
Lasarettet i Trelleborg	124 (1)		37 (3)	
Lasarettet i Ystad	728 (7)			
Privata vårdgivare med avtal	259 (2)			
<b>Totalt</b>	<b>10 522</b>	<b>5 185</b>	<b>1 326</b>	<b>5 566</b>
*Registrerade 80 procent av alla arbetsprov 2018 **Vårdgivare som inte registrerar i RSVD eller RIS ingår inte i sammanställningen *** En person kan göra mer än en undersökning, exempelvis är det 10 416 unika personer som gjort 10 522 arbetsprov.				

<sup>1)</sup>Registrerade 80 procent av alla arbetsprov 2018. <sup>2)</sup>Vårdgivare som inte registrerar i RSVD eller RIS ingår inte i sammanställningen. <sup>3)</sup>En person kan göra mer än en undersökning, exempelvis är det 10 416 unika personer som gjort 10 522 arbetsprov.

#### *Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter arbetsprov*

Bland personer som genomförde arbetsprov under 2018 hade 17% minst en vårdkontakt med diagnos ischemisk hjärtsjukdom under den efterföljande 12-månadersperioden (Tabell 10). Av dessa hade 940 (54%) minst en ytterligare bilddiagnostisk undersökning under samma period. Det stora flertalet, 83%, hade inte någon indikation på diagnosticerad ischemisk hjärtsjukdom i RSVD efter arbetsprovet.

Bland kvinnor var det 91% som inte hade en vårdkontakt med ischemisk hjärtsjukdom under den efterföljande 12-månadersperioden medan 9% fick diagnosen vid minst en vårdkontakt. Det var en större andel av männen som hade ischemisk hjärtsjukdom vid en vårdkontakt, 23%, men 77% hade inte det. En närmare analys av den grupp som hade vårdkontakter för ischemisk hjärtsjukdom *efter* arbetsprovet visade att omkring två tredjedelar hade ischemisk hjärtsjukdom sedan tidigare. Bland alla män som gjorde arbetsprov 2018 (n=5 717) tycks därmed ett begränsat antal (409; 7%) bli nydiagnosticerade fall med ischemisk hjärtsjukdom. Motsvarande siffror för kvinnor var ännu något lägre, 143 av 4 699 (3%).

Tabell 10. Antal personer som genomgått arbetsprov 2018 och som inom 12 månader därefter haft en vårdkontakt med diagnos ischemisk hjärtsjukdom.

Undersökning och diagnos			
	Alla	Män	Kvinnor
Arbetsprov under 2018	10 416	5 717	4 699
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter utfört arbetsprov. Antal (% av alla med arbetsprov)	1 750 (17)	1 305 (23)	445 (9)
varav gjort minst en bilddiagnostisk undersökning inom 12 månader efter arbetsprov. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)	940 (54)	709 (54)	231 (52)
varav inom två år före arbetsprov. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)			
ingen vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	552 (32)	409 (31)	143 (32)
minst en vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	1 198 (68)	896 (69)	302 (68)
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom två år före arbetsprov (oavsett diagnos efter). Antal (% av alla med arbetsprov)	1 467 (14)	1 084 (19)	383 (8)

<sup>1)</sup> ICD-10 kod I20-I25.

Motsvarande uppgifter om förekomst av ischemisk hjärtsjukdom före och efter bilddiagnostisk undersökning finns sammanställd i appendix 4, för myokardskintigrafi (Tabell A4:9), för DT kranskärl (Tabell A4:10) och för invasiv kranskärlsröntgen (Tabell A4:11). Sammantaget pekar underlaget på att undersökningarna används i delvis olika patientgrupper och både för personer med såväl tidigare känd som okänd ischemisk hjärtsjukdom. Resultaten visar att få personer som genomgick DT kranskärl (8%) hade tidigare diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom. Bland de övriga undersökningarna var det större andelar: arbetsprov 14%, myokardskintigrafi 34% och invasiv kranskärlsröntgen 49%. Det var färre än 2 av 10 personer som gjorde arbetsprov (17%) och DT kranskärl (14%) som också hade minst en vårdkontakt med diagnosen ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter undersökningen. Något större andelar hade vårdkontakter för ischemisk hjärtsjukdom efter den diagnostiska undersökningen för myokardskintigrafi (36%) och merparten efter invasiv kranskärlsröntgen (71%). Samtidigt visade registerdata också att andelen personer med ny diagnos bland dem som hade vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom under de efterföljande 12 månaderna var var under hälften för alla undersökningar utom DT kranskärl. Ny förekomst av ischemisk hjärtsjukdom bland dessa var för: arbetsprov 32%, DT kranskärl 60%, myokardskintigrafi 21% och invasiv kranskärlsröntgen 40%.

### Publicerade studier av ekonomiska aspekter på val av diagnostisk modalitet vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom

Inom ramen för rapportens litteratursökning identifierades flera studier som beskriver och kommenterar resursanvändning och kostnader jämte hälsovinster för olika metoder för bild- och funktionsdiagnostik för personer med misstänkt kranskärlssjukdom. Nedan följer en kort beskrivning av upplägg och resultat av sju studier som rapporterat om kostnader för diagnostik vid misstänkt kronisk kranskärlssjukdom. Alla studierna jämför någon form av bild- och funktionsdiagnostik mot arbetsprov.

De granskade studierna har genomgående kort uppföljningstid vilket innebär att de bortser från hälsovinster och kostnader på längre sikt av förbättrad diagnostik och hur förbättrad diagnostik kan påverka beslut om behandling och effekter av detta. Fyra av studierna är randomiserade kliniska studier där resursanvändning och kostnadsutfall är ett av flera studerade utfall. Utfallet avseende resursanvändning och kostnader i randomiserade studier styrs av studieprotokollets utformning och nationella förhållanden. Till exempel kan typ av diagnostik efter den första undersökningen vara stipulerat av studieprotokollet. Det kan begränsa överförbarheten av resultaten till klinisk praxis och svenska förhållanden. De

granskade studierna har olika studiedesign, olika jämförelsealternativ och det är inte meningsfullt att väga samman resultaten. En studie använder modellanalys för att kunna beakta både kortsiktiga och långsiktiga effekter. Två studier är registerstudier där författarna även analyserat hur jämförbara studiegrupperna är vid baslinjen. Tabell 12 presenterar nyckeluppgifter om studierna.

Tabell 12. Sammanställning av uppgifter om sju granskade studier som analyserar resursanvändning och kostnader för diagnostiska modaliteter vid misstänkt kranskärlssjukdom. Nedan presenteras resultat från dessa studier med jämförelsealternativ arbetsprov.

Bild och funktionsundersökning som arbetsprov jämförs med	Författare, år, land	Design	Resultat	Kommentar
DT kranskärl	Agus 2017, Storbritannien	Piggy-back studie på RCT som analyserar kostnadseffektivitet	Inga signifikanta skillnader i kostnader och hälsovinster.	Fler PCI gjordes i gruppen med DT kranskärl
	Genders 2012, Nederländerna	Modellanalys	DT kranskärl var både kostnadsbesparande och medförde livskvalitetsvinster jämfört med arbetsprov utifrån de antaganden som gjordes	Studien baseras delvis på registerdata.
	Jørgensen 2017, Danmark	Registerstudie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80% i båda studiegrupperna hade ingen ytterligare diagnostisk undersökning inom 120 dagar.</li> <li>- Färre fick intervention under 120 dagar efter arbetsprov (10%) än efter DT kranskärl (15%)</li> <li>- Högre sjukvårdskostnader efterföljande 120 dagar för DT kranskärl</li> <li>- Mortalitet var jämförbar i studiegrupperna men DT kranskärl hade färre hjärtinfarkter</li> </ul>	Studiegruppen där arbetsprov ingick omfattade också personer som gjort funktionellt test med myokardskintigrafi (21%). Resterande 79% var arbetsprov. Totalt omfattade gruppen över 53 000 personer.
	Hamilton-Craig 2014, Australien	Piggy-back studie på RCT som analyserar kostnadseffektivitet	DT kranskärl hade färre inläggningsdagar de följande 30 dagarna och därmed lägre vårdkostnader	Kort tidsperspektiv (30 dagar)
Stressekokardiografi	Gurunathan 2018, Storbritannien	RCT, uppföljning av kostnader i register	Fler invasiv kranskärlsröntgen efter arbetsprov vilket ledde till en högre genomsnittskostnad under uppföljningstiden i studiegruppen jämfört med stressekardiografi.	Begränsat patientmaterial och oklart hur styrande studieprotokollet var för remiss till invasiv kranskärlsröntgen.

Bild och funktionsundersökning som arbetsprov jämförs med	Författare, år, land	Design	Resultat	Kommentar
				Studien redovisar p-värden men inte konfidensinterval. Kostnader har vanligen en skev fördelning och dataredovisning hade med fördel innehållit konfidensinterval.
	Zacharias 2017, Storbritannien	Piggy-back studie på RCT som analyserar kostnadseffektivitet	Fler stressekardiografier och invasiva kranskärlsröntgen efter arbetsprov vilket ledde till en högre genomsnittskostnad under uppföljningstiden i studiegruppen jämfört med stressekardiografi i första linjen.	Studiedesignen angav att personer med oklar diagnos efter arbetsprov skulle erbjudas en stressekardiografi
Bilddiagnostik med en mix av diagnostiska modaliteter	Demir 2015, Storbritannien	Retrospektiv registerstudie vid två sjukhus med olika handläggningsprinciper	Sjukhuset som använde bilddiagnostik gjorde färre invasiva kranskärlsröntgen. Genomsnittskostnaden per patient var högre på sjukhuset som gjorde arbetsprov, men det var en betydande variation i kostnad per patient	Författarna påpekar också att invasiva kranskärlsröntgen efter bilddiagnostik pekar på högre andel personer med verifierad kranskärlssjukdom.

RCT – Randomiserad kontrollerad studie. Piggy-back studie – studie av kostnadseffektivitet som är begränsad till RCT:ns uppföljningstid och val av studievariabler.

Ett par resultat är återkommande i de sju redovisade studierna. Det är vanligt att personer som genomgår en diagnostisk undersökning inte gör fler undersökningar eller får någon behandling som relaterar till kranskärslsjukdom efter den diagnostiska undersökningen. Den danska studien pekar på att det rör sig om 80 procent som inte gör någon ytterligare undersökning. Däremot är det vanligare att personer som genomgått ett arbetsprov gör en invasiv kranskärslröntgen. Flera resultat pekar på att bilddiagnostiska undersökningar i större utsträckning kan leda till någon form av intervention inklusive PCI. Kostnadsberäkningarna i de olika studierna är inte direkt jämförbara eftersom de har olika design och tidshorisont. Studiernas slutsats är genomgående att de sammantagna sjukvårdskostnaderna för arbetsprov inte är lägre än för bilddiagnostiska undersökningar när man tar hänsyn till att arbetsprov kan leda till behov av kompletterande undersökningar.



## Implementering

Vilka organisatoriska effekter kan man förvänta sig vid implementering av funktions- och/eller bildiagnostik som förstahandsval vid utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom jämfört med arbetsprov?

### Kontext

Kranskärslssjukdom är en av de största orsakerna till sjuklighet och död i världen. Aktuell evidens i föreliggande HTA-rapport stödjer ett förändrat arbetsflöde för diagnostik av kronisk kranskärslssjukdom genom att öka användning av DT kranskärsl och funktionella metoder andra än arbetsprov, samt minska arbetsprov, som första metod vid utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom.

Hittills har arbetsprov genomförts i stor utsträckning för att utreda misstänkt kronisk kranskärslssjukdom. Om föreliggande evidens implementeras kan ökat behov av framför allt myokardskintigrafi som första test på klinisk fysiologi/nuklearmedicin eller DT kranskärsl som första test på röntgen förväntas.

Detta kräver information till och utbildning av remitterter (primärvården, kardiologen, internmedicinare med flera), personal som utför undersökningar (läkare, sjuksköterskor, undersköterskor, BMA).

Denna förändring förutsätter välfungerande samarbeten mellan aktörer inom Region Skåne. Resursförstärkningar inom delar av vårdkedjan kommer att bli nödvändiga om jämlik vård för alla, oberoende av geografi, skall kunna erbjudas.

Implementering av eventuellt förändrade riktlinjer för utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom som kan bli följden av HTA-rapporten faller inom linjeorganisationens uppdrag.

Det är viktigt att påpeka att arbetsprov fortfarande har en viktig plats i utredningen av andra sjukdomar som till exempel hjärtrytmrubbning. Den objektiva bedömning av arbetsförmåga, som erhålls med arbetsprov, ger prognostiskt viktig information, där reducerad arbetsförmåga är kopplat till ökad mortalitet - både kardiovaskulär och av andra orsaker (Lindow 2020).

Ytterligare ett viktigt påpekande inför en eventuell implementering är vikten av att inte ersätta alla arbetsprov med indikationen misstänkt kronisk kranskärslssjukdom som görs idag med annan metod. Detta eftersom HTA-analysen visat att endast en femtedel får diagnos, ändrad behandling eller annan utredning efter arbetsprov i nuläget. Selektionen till diagnostisk utredning av misstänkt kronisk kranskärslssjukdom bör skärpas.

### Interaktion mellan verksamheterna

Vid en eventuell anpassning till slutsatser av denna HTA-rapport behöver utredningsgången vid misstänkt kronisk kranskärslssjukdom förändras. Antalet arbetsprov förväntas minska medan antalet DT kranskärsl och myokardskintigrafi förväntas öka. Omfördelning av volymerna berör framför allt de utredande klinikerna. De remitterande enheterna berörs av nya arbetsflöden och kostnader för handläggning av patienter. För att optimera för patienterna bör interaktionen mellan verksamheterna ges särskild uppmärksamhet.

### Resurser

Inför en eventuell implementering bör en noggrann genomgång av ändrat resursbehov göras i nära samråd med verksamheten, då en sådan numerisk analys var utanför uppdraget för denna HTA-analys. Nedanstående information är sakkunnigas uppfattning om den förmodade riktningen av förändringen.

**Personalbehov:**

Det är sakkunniggruppens bedömning att personalbehovet inom DT kranskärl skulle öka vid en implementering av HTA-rapportens slutsatser. Inom klinisk fysiologi/nuklearmedicin bedöms en omfördelning av resurser från arbetsprov till myokardskintigrafi behövas.

**Kompetensbehov:**

- DT kranskärl: Fler läkare (från röntgen, klinisk fysiologi/nuklearmedicin eller kardiologi) och röntgensjuksköterskor med kompetens inom DT kranskärl.
- Myokardskintigrafi: Fler BMA och läkare inom klinisk fysiologi/nuklearmedicin med kompetens inom myokardskintigrafi.

**Utrustning:**

- Fler datortomografer – antalet bör bli föremål för separat analys
- Fler SPECT/DT (gammakameror med DT) – antalet bör bli föremål för separat analys

**Ledarskap**

Verksamhetschefer från berörda verksamheter har varit med och initierat HTA-processen och stödjer och främjar projektresultatets implementering. Implementeringens tempo kommer att styras av hur snabbt resurser kan allokeras.

Alla berörda verksamhetschefer kommer att behöva ytterligare information.

**”Facilitators”**

Den kliniskt verksamma sakkunniggruppen kommer att vara behjälplig med att kunna sprida information i verksamheten. Ytterligare medarbetare i Skåne kommer också att behövas för att sprida kunskap och implementera eventuella nya undersökningsalgoritmer. Praktiska förslag är till exempel:

- någon form av regionalt eller lokalt kardiologiskt konsultstöd för diskussion kring val av utredningsgång
- ”superanvändare” – särskilt insatta medarbetare på vårdcentralerna som får extra kunskap inom detta och kan sprida kunskapen vidare

**Information**

Uppdaterade riktlinjer som kan ersätta dagens regionala riktlinjer behövs. För att uppnå god följsamhet och därmed förutsättningar för jämlik vård regionalt behövs en genomtänkt tvärprofessionell informationsspridning och utbildning i hela utredningskedjan – från primärvård till slutenvård.

**Tidsaspekter**

Införandefas kan påbörjas relativt snabbt (metoderna är redan i funktion), men ”full produktion” kräver expansion av lokaler, utrustning samt utbildning av personal och inremitterande. Dessa processer är omfattande och därmed tidskrävande, men angelägna för att säkra regionalt jämlik vård.

**Uppföljning**

Data för medicinsk uppföljning gällande DT kranskärl kommer enligt klinisk rutin att levereras till kvalitetsregistret SWEDEHEART.

För övriga metoder finns ingen standardiserad registerrutin. Några möjliga indikatorer för uppföljning listas nedan.

På kort sikt (ca 1 år)

- Antal utförda undersökningar av respektive metod, regional fördelning, koppling till indikation (möjligen inom ramen för Skånes Digitala Vårdmiljö, som implementeras de närmaste åren)

På medellång sikt (ca 3 år)

- Ändrad förskrivning av läkemedel kopplat till genomgången utredning
- Antal utredningar som inte leder till åtgärd

På lång sikt (ca 5 år)

- Antal hjärtinfarkter, kardiovaskulär död

Fler indikatorer bör övervägas i samråd med verksamheten.

Organisatorisk och ekonomisk uppföljning sker med hjälp av data från RSVD, PASIS och Region Skånes ekonomisystem.

## Kunskapsluckor

### Identifierade kunskapsluckor

Med utgångspunkt i de fokuserade kliniska frågeställningarna (1-2) har flera kunskapsluckor identifierats under arbetet med HTA-analysen. Moderna studier som jämför nya metoder med arbetsprov är fåtaliga. Nedan angivna kunskapsluckor är exempel och gör inte anspråk på att vara heltäckande.

- 1) Kan andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder förbättra överlevnad och/eller minska antalet kardiovaskulära händelser jämfört med arbetsprov?
  - a. Leder utredning med andra metoder än arbetsprov till
    - i. lägre dödlighet i kranskärlssjukdom?
      1. Det saknas litteratur om hur olika riskfaktorer påverkar prognosen vid olika utredningsgångar, vilket är av stor praktisk betydelse vid klinisk implementering av vetenskapen.
      2. Det saknas större randomiserade prospektiva studier som jämför funktionella metoder (som arbetsprov, MR perfusion, PET perfusion, myokardskintigrafi och stress-ekokardiografi) med varandra avseende utfallsmått såsom efterföljande behandling och prognos. CE-MARC 2 gjorde en jämförelse mellan myokardskintigrafi och MR perfusion, men hade enbart 480 patienter i respektive arm vilket ger låg power för att hitta skillnader i utfallsmåttet dödlighet och hjärtinfarkt (Greenwood 2016).
      3. Det saknas prospektiva studier med längre uppföljningstid än 5 år, vilket skulle vara av värde för att veta efter hur lång tid en undersökning utan påvisad patologi behöver göras om vid förnyad misstanke.
    - ii. färre hjärtinfarkter?
      1. Se ovan.
    - iii. förändrad läkemedelsbehandling?
      1. Det saknas studier som adresserar vilka fynd med de respektive metoderna som bör leda till vilken behandling för att påverka prognosen i för patienten gynnsam riktning. Det är till exempel inte studerat huruvida olika grad av patologi vid undersökning med funktionella metoder bör leda till olika ändringar av läkemedelsbehandling och i förlängningen därmed påverka prognosen.
    - iv. mer invasiv behandling?
      1. Det saknas studier som jämför funktionella metoder andra än arbetsprov (se ovan) med varandra avseende i vilken utsträckning de leder till olika grad av invasiv behandling. Denna kunskapslucka bör dock belysas noggrant i ljuset av fynden från ISCHEMIA trial (Maron 2020).
- 2) Har andra funktions- och/eller bilddiagnostiska metoder som förstahandsmetod för-/nackdelar i jämförelse med arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?
  - a. Har andra metoder bättre diagnostisk precision än arbetsprov för att påvisa eller utesluta kronisk kranskärlssjukdom?
    - i. Det saknas studier som jämför arbetsprov mot invasiv kranskärlsröntgen med FFR.
  - b. Har andra metoder färre biverkningar, lägre grad av komplikationer och ogynnsamma händelser än arbetsprov i samband med utredning av kronisk kranskärlssjukdom?

- i. Det saknas tillräckligt stora studier för att systematiskt jämföra frekvensen av biverkningar, eftersom dessa är så ovanliga.
  - c. Har utredning med andra metoder mer positiv påverkan på livskvaliteten än utredning med arbetsprov?
    - i. Det saknas större studier som jämför olika metoders påverkan på livskvalitet.
  - d. Leder andra metoder till mindre mängd efterföljande undersökningar än arbetsprov?
    - i. Prospektiva studier som studerar detta systematiskt saknas.
- 3) Ur ett implementeringsperspektiv behövs kunskap om hur stor andel av de som söker för misstänkt kranskärslsjukdom som har en viss risk för att ha sjukdomen, eftersom det påverkar utredningsgången. Riskfördelning kan variera mellan populationer, varför en regional studie är att föredra. Kunskap om detta är angeläget för att dimensionera framtida personal och utrustning vid en eventuell implementering av resultaten i HTA-rapporten.
- 4) Praxisundersökningen ger en övergripande bild av användningen av olika undersökningar under 2018 i Region Skåne. En begränsning är att undersökningen inte omfattade kompletterande uppgifter om antal personer som vid invasiv kranskärslröntgen också gjorde flödesmätning i kranskärlen.

## Appendix 1

### Sökstrategier

#### 1. Medline via OVID

Datum:2019-10-28

Antal träffar: 3393

	Söktermer	Antal träffar
#1	exp Diagnostic Techniques, Cardiovascular/	798660
#2	exp Tomography, Emission-Computed, Single-Photon/	31309
#3	spect.ti,ab.	27360
#4	(stress adj3 ecg).ti,ab.	745
#5	(stress adj3 electrocardiograph*).ti,ab.	492
#6	(stress adj3 echocardiograph*).ti,ab.	4643
#7	pet.ti,ab.	92408
#8	positron-emission tomograph*.ti,ab.	55447
#9	coronary computed tomograph* angiograph*.ti,ab.	2208
#10	ccta.ti,ab.	1637
#11	(Coron* adj3 angio*).ti,ab.	46063
#12	echograph*.ti,ab.	9346
#13	cardiac imaging techniques/ or echocardiography/	86893
#14	exp Chest Pain/	53659
#15	chest pain.ti,ab.	31440
#16	exp ANGINA, STABLE/	1238
#17	angina.ti,ab.	51588
#18	exp Coronary Artery Disease/	59390
#19	coronary artery disease.ti,ab.	
#20	exp MYOCARDIAL ISCHEMIA/	421200
#21	CAD.ti,ab.	36782
#22	((systematic adj review*) or (meta adj analys*)).ti,ab.	245742
#23	meta*.pt.	107776
#24	Meta-Analysis.pt.	107776
#25	systematic review.pt.	117049
#26	systematic review.ti,ab. or meta-analysis.pt. or meta-analysis.ti,ab. or systematic literature review.ti,ab.	247326
#27	22 or 23 or 24 or 25 or 26	274090
#28	randomized controlled trial.pt.	495256
#29	rct.ti,ab.	19684
#30	randomized controlled trial.ti,ab.	69766
#31	randomized controlled trial/ or randomization/	578762
#32	(double adj2 blind*).ti,ab.	147293
#33	((randomi?ed controlled adj1 trial*) or (RCT or randomly allocated or allocated randomly or random allocation)).ti,ab.	197064
#34	((systematic adj review*) or (meta adj analys*)).ti,ab.	245742
#35	exp Exercise Test/	62943

	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#36	exercise test.ti,ab.	12480
#37	ffr.ti,ab.	2597
#38	exp Fractional Flow Reserve, Myocardial/	2047
#39	Fractional Flow Reserve.ti,ab.	2496
#40	stress test*.ti,ab.	13749
#41	exp COHORT STUDIES/	1926564
#42	cohort stud*.ti,ab.	189532
#43	exp COHORT STUDIES/ OR cohort stud*.ti,ab.	1986546
#44	regist* stud*.ti,ab.	42414
#45	22 or 23 or 24 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 41 or 42 or 43 or 44	2768509
#46	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 37 or 38 or 39	951295
#47	14 or 15 or 16 or 17	97962
#48	35 or 36 or 40	76493
#49	46 or 48	961035
#50	18 or 19 or 20 or 21	506392
#51	47 and 49 and 50	35508
#52	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	534263
#53	45 and 49 and 52	47531
#54	Limit 53 to (cats or cattle or chick embryo or dogs or goats or guinea pigs or hamsters or horses or mice or rabbits or rats or sheep or swine)	592
#55	53 NOT 54	46939
#56	limit 55 to animals	117
#57	56 NOT 55	46822
#58	limit 57 to yr="2013-Current"	12812
#59	exp Coronary Artery Disease/di, dg [Diagnosis, Diagnostic Imaging]	23702
#60	coronary artery disease.ti,ab.	80620
#61	15 or 19 or 60	136434
#62	suspected.ti,ab.	186822
#63	61 and 62	5701
#64	14 or 15 or 17 or 20 or 63	442733
#65	61 or 64	443836
#66	45 and 49 and 65	42680
#67	stable angina*.ti,ab.	7898
#68	65 or 67	42738
#69	46 and 65 and 68	12979
#70	limit 60 to yr="2013 -Current"	<b>3393</b>

## 2. Embase via OVID

Datum: 2019-10-28

Antal träffar: 1490

	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#1	exp cardiovascular system examination/	971430
#2	exp single photon emission computed tomography/	9183
#3	1 or 2	978536
#4	spect.ti,ab.	43202
#5	(stress adj3 ecg).ti,ab.	1267

	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#6	(stress adj3 echocardiograph*).ti,ab.	7140
#7	pet.ti,ab.	148250
#8	exp positron emission tomography/	140118
#9	ccta.ti,ab.	3162
#10	coronary computed tomograph* angiograph*.ti,ab.	3108
#11	(coron* adj angio*).ti,ab.	69009
#12	exp thorax pain/	79298
#13	chest pain.ti,ab.	50997
#14	exp angina pectoris/	91454
#15	exp stable angina pectoris/	10485
#16	angina.ti,ab.	68560
#17	(stable adj3 angina).ti,ab.	13504
#18	15 or 17	16744
#19	exp coronary artery disease/	293606
#20	CAD.ti,ab.	58681
#21	exp exercise test/	78345
#22	exercise test.ti,ab.	16694
#23	stress test*.ti,ab.	20590
#24	1 or 2 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1214155
#25	12 or 13 or 15 or 17	108363
#26	19 or 20	315342
#27	21 or 22 or 23	92539
#28	24 and 25 and 26 and 27	3105
#29	limit 28 to yr="2013 -Current"	1154
#30	24 or 27	1223481
#31	25 and 26 and 30	19577
#32	meta analys*.ti,ab.	177885
#33	systematic review.ti,ab.	149578
#34	rct.ti,ab.	30928
#35	randomi?ed controlled.ti,ab.	240117
#36	review.pt.	2395430
#37	33 or 34 or 35 or 36 or 37	2737540
#38	(cohort adj stud*).ti,ab.	243663
#39	clinical trial/ or randomized controlled trial/ or randomization/ or single blind procedure/ or double blind procedure/ or crossover procedure/	1296116
#40	((randomi?ed controlled adj1 trial*) or (RCT or randomly allocated or allocated randomly or random allocation)).ti,ab.	238555
#41	((allocated adj2 random) or (single adj2 blind*) or (double adj2 blind*) or ((treble or triple) adj2 blind*) or placebo*).ti,ab.	367055
#42	40 or 41 or 42	1529956
#43	exp cohort analysis/	432302
#44	(cohort adj analys*).ti,ab.	10166
#45	(regist* adj stud*).ti,ab.	6395
#46	43 or 44 or 45	494185
#47	((systematic adj review*) or (meta adj analys*).ti,ab.	275755
#48	42 or 46 or 47	2162529
#49	Echocardiography/	205594



	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#50	#24 or #49	1310581
#51	#48 and #50	213307
#52	#50 and #25 and #26	1712
#53	Limit 52 to dc=20130101-20191028	<b>1490</b>

### 3. PubMed

Datum: 2019-10-28

Antal träffar: 437

	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#1	Diagnostic Techniques, Cardiovascular[MeSH Terms] OR Tomography, Emission-Computed, Single-Photon[MeSH Terms] OR spect[Title/Abstract] OR stress ecg[Title/Abstract] OR stress ecg[MeSH Terms] OR stress electrocardiograph*[Title/Abstract] OR stress electrocardiography [Title/Abstract] OR stress echocardiography[Title/Abstract] OR pet[Title/Abstract] OR coronary computed tomography angiography [Title/Abstract] OR ccta[Title/Abstract] OR Coronary angio[Title/Abstract] OR Fractional Flow Reserve, Myocardial[MeSH Terms] OR Fractional Flow Reserve[Title/Abstract] OR ffr[Title/Abstract] OR Exercise Test[Title/Abstract] OR exercise test[MeSH Terms] OR stress test[Title/Abstract] OR function test[Title/Abstract]	907964
#2	angina, stable[MeSH Terms] OR angina[Title/Abstract] OR chest pain[MeSH Terms] OR chest pain[Title/Abstract]	95925
#3	coronary artery disease/diagnosis[MeSH Terms] OR coronary artery disease/diagnostic imaging[MeSH Terms] OR myocardial ischemia[MeSH Terms] AND coronary artery disease[Title/Abstract] OR cad[Title/Abstract]	71531
#4	((Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])	3479609
#5	1 and 2 and 3 and 4	1746
#6	limit 5 to 2013-2019	<b>437</b>

#### 4. The Cochrane Library

Datum: 2019-10-28

Antal träffar: 806

	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#1	MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Cardiovascular] explode all trees	37664
#2	MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed, Single-Photon] explode all trees	2524
#3	spect (Word variations have been searched)	1910
#4	"stress ecg" (Word variations have been search)	27
#5	"stress electrocardiography" (Word variations have been searched)	30
#6	echocardiograph* (Word variations have been searched)	13484
#7	pet (Word variations have been searched)	7338
#8	"coronary computed tomography angiography" (Word variations have been searched)	236
#9	ccta	295
#10	fractional ((Word variations have been searched)	33587
#11	MeSH descriptor: [Fractional Flow Reserve, Myocardial] explode all trees	98
#12	"Fractional Flow Reserve" (Word variations have been searched)	450
#13	ffr (Word variations have been searched)	426
#14	MeSH descriptor: [Exercise Test] explode all trees	8401
#15	"exercise test" (Word variations have been searched)	13644
#16	"stress test" (Word variations have been searched)	2535
#17	{OR #1-#16}	63997
#18	MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees	270
#19	angina (Word variations have been searched)	13691
#20	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees	4719
#21	"chest pain" (Word variations have been searched)	3596
#22	{OR #18-#21}	16424
#23	#17 AND #22	4718
#24	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI]	577
#26	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	26444
#27	coronary artery disease (Word variations have been searched)	16934
#28	"CAD" (Word variations have been searched)	5056
#29	{OR #24-#28}	58830
#30	#23 AND #29	3770

	<b>Söktermer</b>	<b>Antal träffar</b>
#31	Diagnostic techniques, Cardiovascular ( (Word variations have been searched)	313
#32	MeSH descriptor: [Echocardiography] explode all trees	4225
#33	#17 OR #32	63997
#34	#22 AND #33	4718
#35	#34 AND #29 with Cochrane publication year from Jan 2013 and Oct 2019)	<b>806</b>

Följande HTA-siter besöktes:

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, HTA-centrum VGR – Västra Götalandsregionen, Metodrådet SLL & Region Gotland, CAMTÖ - Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik, Region Örebro län, Kunnskapssenteret (FHI), Norge, FinOHTA – Institutet för hälsa och välfärd, Finlad, DACETHA – Danish Centre for Health Technology Assessment, KCE – Belgian Healthcare Knowledge Centre, HAS – Haute Autorité de Santé, Frankrike, HIQA – Irland, DNebM - German Network for Evidence-based Medicine, Australian Government Department of Health's Health, Technology Assessment, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), USA, HTAi – Health Technology Assessment International, INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment, EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment, CRD – Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, UK, CEBM – Centre for Evidence Based Medicine, Univ. of Oxford, UK, AETSA – Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Spanien, CAHTA – Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, Spanien

Included studies (original articles)	Study quality and relevance Comments
<p><b>Douglas, Hoffman et al. 2015 (PROMISE)</b> Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. <i>New England journal of medicine</i> 2015;372(14):1291-1300. Doi:10.1056/NEJMoa1415516</p>	<p>Relevant Low risk of bias</p>
<p><b>Jørgensen 2017</b> Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2017;69(14):1761-1770. Doi:10.1016/j.jacc.2017.01.046</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p><b>Ladapo 2016 (PROMISE)</b> Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL, Coles A, Huang M, Mark DB, et al. Changes in medical therapy and lifestyle after anatomical or functional testing for coronary artery disease. <i>Journal of the American heart association</i> 2016;5(10):e003807. Doi: 10.1161/JAHA.116.003807</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p><b>Linde 2013 (CATCH)</b> Linde JJ, Kofoed KF, Sorgaard M, Kelbaek H, Jensen GB, Nielsen WB, et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH). <i>International journal of cardiology</i> 2013;168(6):5257-5262. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.020.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p><b>Linde 2015 (CATCH)</b> Linde JJ, Hove JD, Sorgaard M, Kelbæk H, Jensen GB, Kühl JT, et al. Long-term clinical impact of coronary CT angiography in patients with recent acute-onset chest pain: the randomized controlled CATCH trial. <i>JACC. Cardiovasc Imaging</i> 2015;8(12):1404-1013. Doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.015</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p><b>Litwin 2019 (PROMISE)</b> Litwin SE, Coles A, Pagidipati N, Lee KL, Patricia A, Pellikka PA, et al. on behalf of the PROMISE Investigators. Effects of obesity on noninvasive test results in patients with suspected cardiac ischemia: Insights from the PROMISE trial. <i>Journal of Cardiovascular Computational Tomography</i> 2019;13(4):211-218. Doi: 10.1016/j.jcct.2019.03.010</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p><b>Lu 2017 (PROMISE)</b> Lu MT, Douglas PS, Udelson JE, Adami E, Ghoshhajra BB, Picard MH, et al. Safety of coronary CT angiography and functional testing for stable chest pain in the PROMISE trial: a randomized comparison of test complications, incidental findings, and radiation dose. <i>Journal of cardiovascular computed tomography</i> 2017;11(5):373-382. Doi:10.1016/j.jcct.2017.08.005</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p><b>Mark 2016 (PROMISE)</b> Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Baloch KN, Daniels MR, Hoffmann U, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional</p>	<p>Relevant Low risk of bias</p>

diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease. <i>Circulation</i> 2016;133(21):1995-2007. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020259	
<b>McKavanagh 2015</b> (CAPP) McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. <i>European heart journal cardiovascular Imaging</i> 2015;16(4):441-448. Doi:10.1093/ehjci/jeu284	Relevant Moderate risk of bias
<b>Pagidipati 2016</b> (PROMISE) Pagidipati, N. J., Hemal, K., Coles, A., Mark, D. B., Dolor, R. J., Pellikka, P. A. et al. Sex Differences in Functional and CT Angiography Testing in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2016; 67(22): 2607-2616. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.523	Relevant Moderate risk of bias
<b>SCOT-Heart HEART investigators 2015</b> SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2015;385:2383–2391. Doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4	Relevant Low risk of bias
<b>SCOT-Heart HEART investigators 2018</b> SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. <i>New England Journal of Medicine</i> 2018;379(10):924-933. Doi:10.1056/NEJMoa1805971	Relevant Low risk of bias
<b>Williams 2016</b> (SCOT-HEART) Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2016;65(17):1759-68. OA. Doi:10.1016/j.jacc.2016.02.026	Relevant Moderate risk of bias
<b>Williams 2017</b> (SCOT-HEART) Williams MC, Hunter A, Shah A, Assi V, Lewis S, Mangion K, et al. Symptoms and quality of life in patients with suspected angina undergoing CT coronary angiography: a randomised controlled trial. <i>Heart</i> 2017;103(13):995-1001. Doi:10.1136/heartjnl-2016-310129	Relevant Low risk of bias

Included studies (systematic reviews)	
	Overall rating Comments
<p><b>Knuuti 2018</b> Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AW, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. <i>European heart journal</i> 2018;39(35):3322-3330. Doi:10.1093/eurheartj/ehy267</p>	Low risk of bias
<p><b>Nielsen 2014</b> Nielsen LH, Ortner N, Norgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. <i>European heart journal of cardiovascular imaging</i> 2014;15(9): 961-971. Doi:10.1093/ehjci/jeu027</p>	Low risk of bias
<p><b>Siontis 2018</b> Siontis GC, Mavridis MD, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. <i>British medical journal</i> 2018;360:k504. Doi:10.1136/bmj.k504</p>	Low risk of bias
<p><b>Smulders 2017</b> Smulders MJ, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers SCAM, Bucerius J, Leiner JT, Crijns HJGM, Wildberger JE, Schalla S. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. <i>European heart journal cardiovascular Imaging</i> 2017;18(9):980–987. Doi:10.1093/ehjci/jex014</p>	Low risk of bias

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
<p><b>Adamson 2018 (SCOT-HEART)</b> Adamson PD, Hunter A, Williams MC, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA et al. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. <i>Heart</i> 2018;104(3):207-14. Doi:10.1136/heartjnl-2017-311508</p>	Wrong PICO
<p><b>Akil 2018</b> Akil S, Heden B, Pahlm O, Carlsson M, Arheden H, Engblom H. Gender aspects on exercise-induced ECG changes in relation to scintigraphic evidence of myocardial ischaemia. <i>Clinical physiology and functional imaging</i> 2018;38(5):798-807. Doi:10.1111/cpf.12483</p>	Not relevant
<p><b>Al-Mallah 2014 (CONFIRM)</b> Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. <i>European heart journal cardiovascular Imaging</i> 2014;15(3):267-274. Doi:10.1093/ehjci/jet148</p>	Not relevant
<p><b>Arbab-Zadeh 2018</b> Arbab-Zadeh A, Di Carli MF, Cerci R, George RT, Chen MY, Dewey M, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and single-photon emission computed tomography-acquired myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. <i>Circulation</i>. 2018;8(10):e003533. Doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003533</p>	Not relevant
<p><b>Budoff 2017 (PROMISE)</b> Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). <i>Circulation</i> 2017;136(21):1993-2005. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578</p>	Not relevant
<p><b>Chang 2019</b> Chang HJ, Lin FY, Gebow D, An HY, Andreini D, Bathina R, et al. Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial. <i>JACC. Cardiovascular imaging</i> 2019;12(7:2):1303-1312. Doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.018</p>	Not relevant
<p><b>Dewey 2016</b> Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. <i>British Medical Journal (Online)</i>;355(i5441):no pag. Doi:10.1136/bmj.i5441</p>	Not relevant
<p><b>Christman 2014</b> Christman MP, Bittencourt MS, Hulten E, Saksena E, Hainer J, Skali H, et al. Yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. <i>Journal of the American college of cardiology</i> 2014;63(13):1264-1274. Doi:10.1016/j.jacc.2013.11.052</p>	Not relevant Wrong PICO

<p><b>Ciampi 2015</b> Ciampi Q, Rigo F, Grolla E, Picano E, Cortigiani L. Dual imaging stress echocardiography versus computed tomography coronary angiography for risk stratification of patients with chest pain of unknown origin. Cardiovascular ultrasound 2015;13(1):artikelnr 21. Doi: 10.1186/s12947-015-0013-8</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Colleran 2017 (PLATFORM)</b> Colleran R, Douglas PS, Hadamitzky M, Gutberlet M, Lehmkuhl L, Foldyna B. An FFR<sub>CT</sub> diagnostic strategy versus usual care in patients with suspected coronary artery disease planned for invasive coronary angiography at German sites: one-year results of a subgroup analysis of the PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFR<sub>CT</sub>: Outcome and Resource Impacts) study. Open Heart 2017;4(1):e000526. Doi: 10.1136/openhrt-2016-000526</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p><b>Conti 2015</b> Conti A, Alesi A, Aspesi G, Bigiarini S, Bianchi S, Angeli E. Comparison of exercise electrocardiogram and exercise echocardiography in intermediate-risk chest pain patients. American journal of emergency medicine 2015;33(1):7-13. Doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.035</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p><b>Dedic 2016</b> Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. Journal of the American college of cardiology 2016;67(1):16-26. Doi: http://10.1016/j.jacc.2015.10.045</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Demir 2015</b> Demir OM, Bashir A, Marshall K, Douglas M, Wasan B, Plein S, et al. Comparison of clinical efficacy and cost of a cardiac imaging strategy versus a traditional exercise test strategy for the investigation of patients with suspected stable coronary artery disease. American journal of cardiology 2015;115(12):1631-1635. Doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.005</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Dorbala 2013</b> Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. Journal of the American college of cardiology 2013;61(2):176-184. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.043</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Douglas 2015 (PLATFORM)</b> Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: The prospective longitudinal trial of FFR: Outcome and resource impacts study. European heart journal 2015;36(47):3359-3367. Doi:10.1093/eurheartj/ehv444</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Douglas 2016 (PLATFORM)</b> Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA. 1-year outcomes of FFR<sub>CT</sub>-guided care in patients with suspected coronary disease: The PLATFORM Study. Journal of the American college of cardiology 2018;68(5):435-445. Doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057</p>	<p>Not relevant</p>



<p><b>Ferencik 2018 (PROMISE)</b> Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. <i>JAMA Cardiology</i> 2018;3(2):144-52. Doi: 10.1001/jamacardio.2017.4973</p>	Not relevant
<p><b>Greenwood 2016 (CE-MARC 2)</b> Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> 2016;316(10):1051-1060. Doi: 10.1001/jama.2016.12680.</p>	Not relevant
<p><b>Hung 2018</b> Hung GU, Ko KY, Lin CL, Yen RF, Kao CH. Impact of initial myocardial perfusion imaging versus invasive coronary angiography on outcomes in coronary artery disease: a nationwide cohort study. <i>European journal of nuclear medicine and molecular imaging</i> 2018;45(4):567-574. Doi:10.1007/s00259-017-3872-4</p>	Not relevant
<p><b>Genders 2013</b> Genders TSS, Ferket BS, Dedic A, Galema TW, Mollet NRA, De Feyter PJ, et al. Coronary computed tomography versus exercise testing in patients with stable chest pain: comparative effectiveness and costs. <i>International journal of cardiology</i> 2013;167(4):1268-75. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.151</p>	Relevant High risk of bias
<p><b>Gotschy 2015</b> Gotschy A, Niemann M, Kozerke S, Luscher TF, Manka R. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease. <i>International journal of cardiology</i> 2015;193:84-92. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.098</p>	Not relevant Wrong study type
<p><b>Grunau 2016</b> Grunau B, Leipsic J, Purssell E, Kasteel N, Nguyen K, Kazem M, et al. Comparison of rates of coronary angiography and combined testing procedures in patients seen in the emergency room with chest pain (but no objective acute coronary syndrome findings) having coronary computed tomography versus exercise stress testing. <i>American journal of cardiology</i> 2016;118(2):155-161. Doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.051</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Götberg 2017</b> Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhal L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. <i>New England journal of medicine</i> 2017;376(19):1813-1823. Doi: 10.1056/NEJMoa1616540</p>	Not relevant
<p><b>Hamilton-Craig 2014</b> Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansen M, Pincus M, Chan J, Walters DL, et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG: a randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). <i>International journal of cardiology</i> 2014;177(3):867-873. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.090</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Hollander 2016</b> Hollander JE, Gatsonis C, Greco EM, Snyder BS, Chang AM, Miller</p>	Not relevant Wrong PICO

<p>CD, et al. Coronary computed tomography angiography versus traditional care: comparison of one-year outcomes and resource use. <i>Annals of emergency medicine</i> 2016;67(4):460-468. Doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.09.014</p>	
<p><b>Hwang 2019</b> Hwang HJ, Sohn IS, Park CB, Jin ES, Cho JM, Kim CJ. Clinical outcomes of discordant exercise electrocardiographic and echocardiographic findings compared with concordant findings in patients with chest pain and no history of coronary artery disease: an observational study. <i>Medicine</i> 2019;98(39): e17195 Doi: 10.1097/MD.00000000000017195</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p><b>Karthikeyan 2017</b> Karthikeyan G, Guzic Salobir B, Jug B, Devasenapathy N, Alexanderson E, Vitola J, et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). <i>Journal of nuclear cardiology</i> 2017;24(2):507-517. Doi: <a href="http://10.1007/s12350-016-0664-3">http://10.1007/s12350-016-0664-3</a></p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Knol 2018</b> Knol RJJ, Kan H, Wondergem M, Cornel JH, Umans VAWM, van der Ploeg T, et al. Exercise electrocardiogram neither predicts nor excludes coronary artery disease in women with low to intermediate risk. <i>Journal of women's health</i> 2018;27(4):476-484. Doi: 10.1089/jwh.2017.6433</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Levsky 2018</b> Levsky JM, Haramati LB, Spevack DM, Menegus MA, Chen T, Mizrahi S, et al. Coronary computed tomography angiography versus stress echocardiography in acute chest pain: a randomized controlled trial. <i>JACC. Cardiovascular imaging</i> 2018;11(9):1288-1297. Doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.024</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Liu 2019</b> Liu X, Wang Y, Zhang H, Yin Y, Cao K, Gao Z et al. Evaluation of fractional flow reserve in patients with stable angina: can CT compete with angiography? <i>European radiology</i> 2019;29(7):3669-3677. Doi: 10.1007/s00330-019-06023-z</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p><b>Lu 2017 (PROMISE)</b> Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, Lee KL, Ivanov A, Adami E, et al. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: management and outcomes in the PROMISE trial. <i>JACC Cardiovascular imaging</i> 2017;10(11):1350-1358. Doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.024</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Lubbers 2016</b> Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. <i>European heart journal</i> 2016; 37(15):1232-1243. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv700</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p><b>Lubbers 2017</b> Lubbers M, Coenen A, Bruning T, Galema T, Akkerhuis J, Krenning B, et al. Sex differences in the performance of cardiac computed tomography compared with functional testing in evaluating stable chest pain: Subanalysis of the multicenter, randomized CRESCENT trial</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>

<p>(Calcium Imaging and Selective CT Angiography in Comparison to Functional Testing for Suspected Coronary Artery Disease). Circulation. Cardiovascular imaging 2017;10:e005295. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005295</p>	
<p><b>Lubbers 2018</b> Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T, et al. Comprehensive cardiac CT with myocardial perfusion imaging versus functional testing in suspected coronary artery disease: the multicenter, randomized CRESCENT-II trial. JACC: Cardiovascular imaging 2018;11(11):1625-1636. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.010</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Löffler 2018</b> Löffler AI, Perez MV, Nketiah EO, Bourque JM, Keeley EC. Usefulness of achieving <math>\geq 10</math> METs with a negative stress electrocardiogram to screen for high-risk obstructive coronary artery disease in patients referred for coronary angiography after exercise stress testing. American Journal of Cardiology 2018;121(3):289-293. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.032</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p><b>Mols 2019</b> Mols RE, Norgaard BL, Vedsted P, Farkas DK, Botker HE, Jensen JM. General practice preventive health care in non-obstructive coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. International journal of cardiology 2019;278:14-21. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.094</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Nabi 2016</b> Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, et al. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: a randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. Journal of Nuclear Medicine 2016;57(3):378-384. Doi:10.2967/jnumed.115.166595</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Neglia 2015</b> Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguade-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. Circulation. Cardiovascular imaging 2015;8:e002179. Doi: 10.1161/circimaging.114.002179</p>	<p>Not Relevant</p>
<p><b>Nissen 2018 (Dan-NICAD)</b> Nissen L, Winther S, Westra J, Ejlersen JA, Isaksen C, Rossi A, et al. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the Dan-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. European heart journal cardiovascular imaging 2018;19(4): 369-377. Doi: 10.1093/ehjci/jex342</p>	<p>Not Relevant</p>
<p><b>Norgaard 2017</b> Norgaard BL, Hjort J, Gaur S, Hansson N, Botker HE, Leipsic J, et al. Clinical use of coronary CTA-derived FFR for decision-making in stable CAD. JACC: Cardiovascular imaging 2017;10(5):541-50. Doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.025</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Norgaard 2018</b> Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Botker HE, Parner E, et al. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>

management of patients with stable ischemic heart disease. Journal of the American college of cardiology 2018;72(18):2123-2134. Doi:10.1016/j.jacc.2018.07.043	
<b>Pattanshetty 2015</b> Pattanshetty DJ, Bhat PK, Gandhi S, Pillai DP, Aneja A. Comparing stress testing and fractional flow reserve to evaluate presence, location and extent of ischemia in coronary artery disease. Indian heart journal 2015;67(1):50-55. Doi:10.1016/j.ihj.2015.02.010	Not relevant Wrong PICO
<b>Pickett 2013</b> Pickett CA, Hulten EA, Goyal M, Surry L, Villines TC. Accuracy of traditional age, gender and symptom based pre-test estimation of angiographically significant coronary artery disease in patients referred for coronary computed tomographic angiography. American journal of cardiology 2013;112(2):208-211. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.015	Not relevant Wrong PICO
<b>Purnani 2015</b> Purnani A, Lee AM, Mayrhofer T, Ahmed W, Uthamalingam S, Ferencik M, et al. Early resting myocardial computed tomography perfusion for the detection of acute coronary syndrome in patients with coronary artery disease. Circulation: Cardiovascular imaging 2016;8:e002404. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002404	Not relevant Wrong PICO
<b>Rachwan 2019</b> Rachwan RJ, Mshelbwala FS, Dardari Z, Batal O. False-positive stress echocardiograms: Predictors and prognostic relevance. International Journal of Cardiology 2019;296:157-163. Doi:10.1016/j.ijcard.2019.08.037	Not relevant
<b>Reeh 2019</b> Reeh J, Bachmann Thering C, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. European Heart Journal 2019;40:1426–1435. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy806	Not relevant
<b>Reinhardt 2018</b> Reinhardt SW, Lin CJ, Novak E, Brown DL. Noninvasive cardiac testing vs clinical evaluation alone in acute chest pain: a secondary analysis of the ROMICAT-II randomized clinical trial. JAMA internal medicine 2018;178(2): 212-219. Doi:10.1001/jamainternmed.2017.7360	Not relevant Wrong PICO
<b>Roifman 2017</b> Roifman I, Wijeyesundera HC, Austin PC, Rezai MR, Wright GA, Tu JV. Comparison of anatomic and clinical outcomes in patients undergoing alternative initial noninvasive testing strategies for the diagnosis of stable coronary artery disease. Journal of the American heart association 2017;6(7):e005462. Doi: 10.1161/JAHA.116.005462	Relevant High risk of bias
<b>Rudzinski 2018</b> Rudzinski PN, Kruk M, Kepka C, Schoepf UJ, Duguay T, Dzielinska Z, et al. The value of coronary artery computed tomography as the first-line anatomical test for stable patients with indications for invasive angiography due to suspected Coronary Artery Disease: CAT-CAD randomized trial. Journal of cardiovascular computed tomography 2018;12(6):472-479. Doi: 10.1016/j.jcct.2018.08.004	Relevant High risk of bias

<p><b>Sand 2018</b> Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, Norgaard BL, Larsen P, Johansen A, et al. Prospective comparison of FFR derived from coronary CT angiography with SPECT Perfusion imaging in stable coronary artery disease: The ReASSESS Study. <i>JACC: Cardiovascular imaging</i> 2018; 11(11):1640-1650. Doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.004</p>	Not relevant
<p><b>Sandstedt 2019</b> Sandstedt, M, De Geer J, Henriksson L, Engvall J, Janzon M, Persson A, et al. Long-term prognostic value of coronary computed tomography angiography in chest pain patients. <i>Acta Radiologica</i> 2019;60(1):45-53. Doi: 10.1177/0284185118773551</p>	Relevant High risk of bias
<p><b>Sethi 2017</b> Sethi P, Panchal HB, Veeranki SP, Ur Rahman Z, Mamudu H, Paul K. Diagnostic value of noninvasive computed tomography perfusion imaging and coronary computed tomography angiography for assessing hemodynamically significant native coronary artery lesions. <i>American journal of medical sciences</i> 2017;354(3):291-298. Doi:10.1016/j.amjms.2017.03.016</p>	Not relevant
<p><b>Sharma 2017 (PROMISE)</b> Sharma A, Sekaran NK, Coles A, Pagidipati NJ, Hoffmann U, Mark DB, et al. Impact of Diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. <i>Journal of the American Heart Association</i> 2017;6(11):e007019. Doi: <a href="https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007019">10.1161/JAHA.117.007019</a></p>	Not relevant
<p><b>Soremekum 2014</b> Soremekun OA, Hamedani A, Shofer FS, O'Connor KJ, Svenson J, Hollander JE. Safety of a rapid diagnostic protocol with accelerated stress testing. <i>American journal of emerging medicine</i> 2014;32(2):124-128. Doi: 10.1016/j.ajem.2013.10.020</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Sorgaard 2018</b> Sorgaard MH, Linde JJ, Kuhl JT, Kelbaek H, Hove JD, Fornitz GG, et al. Value of myocardial perfusion assessment with coronary computed tomography angiography in patients with recent acute-onset chest pain. <i>JACC: Cardiovascular imaging</i> 2018;11(11):1611-1621. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.022</p>	Not relevant Wrong intervention
<p><b>Soremekum 2014</b> Soremekun OA, Hamedani A, Shofer FS, O'Connor KJ, Svenson J, Hollander JE. Safety of a rapid diagnostic protocol with accelerated stress testing. <i>American journal of emergency medicine</i> 2014;32(2):124-128. Doi: 10.1016/j.ajem.2013.10.020</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Stochkendahl 2015</b> Stochkendahl MJ, Mickley H, Vach W, Aziz A, Christensen HW, Hartvigsen J, et al. Clinical characteristics, myocardial perfusion deficits, and clinical outcomes of patients with non-specific chest pain hospitalized for suspected acute coronary syndrome: a 4-year prospective cohort study. <i>International journal of cardiology</i> 2015;182:126-131. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.054</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Therming 2018</b> Therming C, Galatius S, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, et al. Low diagnostic yield of non-invasive testing in patients with</p>	Not Relevant

<p>suspected coronary artery disease: results from a large unselected hospital-based sample. <i>European heart journal. Quality of care &amp; clinical outcomes</i> 2018;4(4):301-308. Doi: 10.1093/ehjqcco/qcx048</p>	
<p><b>Thomas 2017</b>  Thomas GS, Cullom SJ, Kitt TM, Feaheny KM, Ananthasubramaniam K, Gropler RJ, et al. The EXERRT trial: "EXercise to Regadenoson in Recovery Trial": A phase 3b, open-label, parallel group, randomized, multicenter study to assess regadenoson administration following an inadequate exercise stress test as compared to regadenoson without exercise for myocardial perfusion imaging using a SPECT protocol. <i>Journal of nuclear cardiology</i> 2017;24(3):788-802. Doi: 10.1007/s12350-017-0813-3</p>	<p>Not relevant  Wrong PICO</p>
<p><b>Uretsky 2015 (PERFECT)</b>  Uretsky S, Argulian E, Supariwala A, Agarwal SK, El-Hayek G, Chavez P, et al. Comparative effectiveness of coronary CT angiography vs stress cardiac imaging in patients following hospital admission for chest pain work-up: the Prospective First Evaluation in Chest Pain (PERFECT) Trial. <i>Journal of nuclear cardiology</i> 2017;24(4):1267-78. Doi: 10.1007/s12350-015-0354-6</p>	<p>Not Relevant</p>
<p><b>Wang 2019</b>  Wang X, Le EPV, Rajani NK, Hudson-Peacock NJ, Pavey H, Tarkin JM, et al. A zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques. <i>Open Heart</i> 2019;6:e000945. Doi: 10.1136/openhrt-2018-000945</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Zacharias 2015</b>  Zacharias K, Ahmadvazir S, Ahmed A, Shah BN, Acosta D, Senior R. Relative diagnostic, prognostic and economic value of stress echocardiography versus exercise electrocardiography as initial investigation for the detection of coronary artery disease in patients with new onset suspected angina. <i>International Journal Cardiol Heart Vasc</i> 2015;7:124-30. Doi: 10.1016/j.ijcha.2015.03.008</p>	<p>Relevant  High risk of bias</p>

Excluded studies (systematic reviews)	Overall rating Motif for exclusion
<p><b>Agasthi 2019</b> Agasthi P, Kanmanthareddy A, Khalil C, Egbuche O, Yarlagadda V, Sachdeva R, et al. Comparison of Computed Tomography derived Fractional Flow Reserve to invasive Fractional Flow Reserve in Diagnosis of Functional Coronary Stenosis: A Meta-Analysis. Scientific reports. 2018;8:11535. Doi: <a href="http://10.1038/s41598-018-29910-9">http://10.1038/s41598-018-29910-9</a></p>	High risk of bias
<p><b>Hulten 2013</b> Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Journal of the American college of cardiology 2013;61(8):880-892. Doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.061">10.1016/j.jacc.2012.11.061</a></p>	High risk of bias
<p><b>Iannaccone 2019</b> Iannaccone M, Gili S, De Filippo O, D'Amico S, Gagliardi M, Bertaina M, et al. Diagnostic accuracy of functional, imaging and biochemical tests for patients presenting with chest pain to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. European heart journal. Acute cardiovascular care 2019;8(5):412-420. Doi:<a href="https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.061">10.1016/j.jacc.2012.11.061</a><a href="https://doi.org/10.1177/2048872617754275">Doi:10.1177/2048872617754275</a>.</p>	High risk of bias
<p><b>Jiang 2014</b> Jiang B, Wang J, Lv X, Cai W. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis. Cardiology 2014;128(4):304-312. Doi: <a href="https://doi.org/10.1159/000360131">10.1159/000360131</a></p>	High risk of bias
<p><b>Kiaos 2018</b> Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiltiades S, Karvounis C, Karamitsos TD. Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. International journal of cardiology 2018;252:229-233. Doi:<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.066">10.1016/j.ijcard.2017.11.066</a></p>	High risk of bias
<p><b>Lu 2018</b> Lu M, Wanga S, Sirajuddin A, Arai AE, Zhao S. Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: a systematic review and meta-analysis. International journal of cardiology 2018;258:325-331. Doi:<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.095">10.1016/j.ijcard.2018.01.095</a></p>	High risk of bias
<p><b>Nudi 2017</b> Nudi F, Iskandrian AE, Schillaci O, Peruzzi M, Frati G, Biondi-Zoccai G. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging with CZT technology: systemic review and meta-analysis of comparison with invasive coronary angiography. JACC: Cardiovascular imaging 2017;10(7):787-794. Doi:<a href="https://doi.org/10.1007/s10554-007-9288-7">10.1007/s10554-007-9288-7</a></p>	High risk of bias
<p><b>Shamloo 2019</b> Shamloo AS, Dinov B, Bertagnolli L, Sommer P, Husser-Bollmann D, Bollmann A, et al. Value of cardiogoniometry in diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected stable ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. International heart journal 2019;60(3):527-538. Doi:<a href="https://doi.org/10.1536/ihj.18-391">10.1536/ihj.18-391</a>.</p>	High risk of bias

<p><b>Siontis 2015</b>  Siontis KC, Chareonthaitawee P. Prognostic value of positron emission tomography myocardial perfusion imaging beyond traditional cardiovascular risk factors: systematic review and meta-analysis. International journal of cardiology. Heart &amp; vasculature 2015;6:54–59. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.043</p>	High risk of bias
<p><b>Sorgaard 2016</b>  Sorgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, George RT, Rochitte CE, Feuchtner G, et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis Journal of cardiovascular computed tomography 2016;10(6):450-457. oi:10.1016/j.jacc.2012.09.043</p>	High risk of bias
<p><b>Sun 2017</b>  Sun Y, Li W, Yin L, Wei L, Wang Y. Diagnostic accuracy of treadmill exercise tests among Chinese women with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. International journal of cardiology 2017;227:894–900. Doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.129Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.129</p>	High risk of bias



## Appendix 2

### Beskrivning av inkluderade systematiska översikter

#### Knuuti 2018 – låg risk för bias

Multinationell systematisk översikt koordinerad från Finland. Syftet var att definiera de optimala intervall som gäller för olika metoders (inklusive arbetsprov) pre-test-sannolikhet att kunna bekräfta (>85% sannolikhet för sjukdom) eller utesluta (<15% sannolikhet för sjukdom) kronisk kranskärlssjukdom efter undersökningen.

Översikten omfattar 132 artiklar med totalt 28664 patienter, varav 23 artiklar med 4131 patienter där kranskärlsröntgen med FFR fungerade som referensmetod, för övriga var invasiv kranskärlsröntgen utan FFR referensmetod.

Författarna konkluderar att de olika diagnostiska metoderna presterar bäst inom olika intervall av sannolikhet för anatomiskt och funktionellt signifikant kronisk kranskärlssjukdom före undersökningen. Arbetsprov förefaller ha mycket begränsad diagnostisk förmåga. Valet av diagnostisk metod för varje enskild patient bör baseras på metodernas optimala intervall och förväntad referensmetod.

#### Nielsen 2014 – låg risk för bias

Systematisk översikt från Danmark, Tyskland och Kanada avseende såväl den diagnostiska precisionen som efterföljande utredning, revaskularisering, icke-dödlig hjärtinfarkt och dödlighet efter undersökning med arbetsprov, myokardskintigrafi och DT kranskärl, med invasiv kranskärlsröntgen som referensmetod. Det framgår inte om de invasiva bedömningarna gjorts med eller utan FFR. Översikten omfattar 11 artiklar med 1575 patienter avseende diagnostisk precision för DT kranskärl jämfört med funktionella undersökningar samt 7 artiklar (majoriteten retrospektiva kohortstudier) med 216 603 patienter avseende utfall efter DT kranskärl jämfört med funktionella undersökningar. Resultaten visade signifikant större sensitivitet och specificitet för DT kranskärl än arbetsprov. Avseende utfall efter undersökningen visade resultaten att DT kranskärl leder till mer efterföljande utredning, mer revaskularisering, färre icke-dödliga hjärtinfarkter, men oförändrad dödlighet. Författarna konkluderar att DT kranskärl har högre diagnostisk prestanda och leder till mer efterföljande utredning och revaskulariseringar än arbetsprov. Begränsningar i studien är, enligt artikelförfattarna, bland annat stor heterogenitet avseende inkluderade populationer (ålder, kön, känd eller okänd kranskärlssjukdom), dominansen av en stor studie (Shreibati 2011) avseende utfall efter utredning samt osäkerheten i andelen FFR vid invasiv kranskärlsröntgen.

#### Siontis 2018 – låg risk för bias

I denna systematiska översikt från Västeuropa och Kanada sammanvägdes data i nätverks-metaanalys från observationsstudier och randomiserade kliniska studier för dels a) patienter med låg risk för akut kranskärlssjukdom (18 studier, drygt 11 000 patienter) och dels b) patienter med låg risk för kronisk kranskärlssjukdom (12 studier, drygt 22 000 patienter). Effektmåtten var behov av efterföljande utredning samt kliniska effektmått såsom hjärtinfarkt, behov av invasiv kranskärlsröntgen och revaskularisering. Man studerade ett flertal icke-invasiva funktionella och anatomiska diagnostiska metoder. För grupp a) innebar utredning med DT kranskärl fler invasiva kranskärlsröntgen än utredning med arbetsprov, MR perfusion eller stress-ekokardiografi och för grupp b) gav arbetsprov signifikant mest efterföljande utredning. DT kranskärl ledde till mer efterföljande utredning än myokardskintigrafi och stress-ekokardiografi. Avseende effekterna på dödlighet och hjärtinfarkter sågs inga tydliga skillnader mellan olika utredningsstrategier för någon av grupperna. Författarna konkluderar att för patienter med misstänkt kronisk kranskärlssjukdom fanns ingen tydlig skillnad i behov av invasiv kranskärlsröntgen beroende på initial metod för utredning.

### Smulders 2017 – låg risk för bias

Syftet med denna stora holländsk-tyska systematiska översikt, baserad på 165 studier med olika design och med totalt fler än 20 000 patienter, var att utföra en sammanvägd analys för att studera den årliga incidensen av hjärtinfarkt och kardiell död vid negativt diagnostiskt fynd. Man studerade ett flertal olika diagnostiska metoder, däribland arbetsprov, men även DT kranskärl, myokardskintigrafi, stress-ekokardiografi, MR perfusion och PET perfusion. Det prediktiva värdet för en negativ undersökning, mätt som den årliga poolade händelsefrekvensen av hjärtinfarkt eller kardiell död efter ett negativt resultat, var <math><1/100</math> för alla undersökta metoder och kunde inte särskiljas mellan metoderna.

### Beskrivning av inkluderade originalartiklar

[CATCH](#), flera publikationer, se nedan

Dansk randomiserad kontrollerad studie från Hvidovre sjukhus där CATCH står för CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain. Patienter som sökte för akut bröstsmärta och hade normalt EKG och normala troponiner inkluderades konsekutivt. 600 patienter randomiserades 2010-2013 till DT kranskärl-styrd vård eller standardvård, medelålder 55-56 år, 55% män. DT kranskärl-styrd vård innebar inledande undersökning med DT kranskärl och om resultatet blev intermediär stenosis eller inkonklusivt gjordes ett belastningstest (arbetsprov (75%) eller myokardskintigrafi (22%)). Standardvården innebar inledande arbetsprov och sedan myokardskintigrafi om arbetsprovet var inkonklusivt. Båda grupperna genomgick invasiv kranskärlsröntgen vid kliniskt behov. Studien utvärderade diagnostiska och kliniska parametrar i båda grupperna.

[Linde 2013, baserad på CATCH - medelhög studiekvalitet](#)

Dansk prospektiv singel-center studie av positivt prediktivt värde (PPV) av DT kranskärl jämfört med standardutredning med arbetsprov eller myokardskintigrafi.

600 konsekutiva patienter som sökt för bröstsmärta där troponin och EKG varit normalt randomiserades polikliniskt. Grupperna var väl matchade och bortfallet var lågt (14 resp. 10 patienter). Som referens användes invasiv kranskärlsröntgen där signifikant stenosis var >70% visuellt eller FFR <math><0.75</math>.

Studien var lik svensk praxis och hade ett kliniskt relevant utfallsmått i form av hur många patienter som hade signifikant stenosis på invasiv kranskärlsröntgen. I DT kranskärl-gruppen remitterades 17% till invasiv kranskärlsröntgen och i standardgruppen 12%. Invasiv kranskärlsröntgen konfirmerade signifikant stenosis i 12% av fallen i DT kranskärl-gruppen och 4% i standardgruppen. PPV var 71% vs. 36%.

(Studien följde också kliniska händelser vid 120 dagar med 3% vs 5%,  $p=0.01$ . Denna analys belyses dock bättre i Linde, 2015 (se nedan) där långtidsuppföljningen visade signifikant bättre kliniska resultat för DT kranskärl.)

Artikelförfattarna konkluderar att för patienten som nyligen haft bröstsmärta förbättrar DT kranskärl PPV för att hitta signifikanta stenoser och ökade antalet revaskulariseringar jämfört med arbetsprov och/eller myokardskintigrafi.

[Linde 2015, baserad på CATCH - medelhög studiekvalitet](#)

600 patienter i CATCH-studien randomiserades till DT kranskärl-styrd vård eller standardvård. Det primära utfallsmåttet var ett kompositmått av hjärtdöd, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina pectoris, sen symptomutlöst revaskularisering och nytt akutbesök på grund av bröstsmärta. Efter en uppföljningstid (median) på 18.7 månader sågs fler av det primära utfallsmåttet i gruppen som fått standardvård än i gruppen som fått DT kranskärl-styrd vård. Likaså sågs fler allvarliga kardiovaskulära händelser (en delmängd av det primära utfallsmåttet) i gruppen som fått standardvård. (O1)

**PROMISE**, flera publikationer, se nedan.

Nordamerikansk, randomiserad, kontrollerad studie från 193 center, där PROMISE står för **P**rospective **M**ulticenter **I**maging **S**tudy for **E**valuation of Chest Pain. Patienter med bröstsmärta, utan känd kranskärlssjukdom och i behov av icke-akut, icke-invasiv utredning och med intermediär riskfaktorsprofil inkluderades 2010 - 2013. I studien utvärderades och jämfördes DT kranskärl med funktionella metoder (10% arbetsprov, 68% myokardskintigrafi, 22% stress-ekokardiografi). Patienterna delades in i följande kategorier: män >54 år eller 45 - 54 år, kvinnor >64 år eller mellan 50 - 64 år, samtliga hade dessutom minst en kardiovaskulär riskfaktor (diabetes, perifer kärlsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, rökning, hypertoni eller dyslipidemi). Primärt effektmått i PROMISE var ett kompositmått av död, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina eller stor komplikation vid intervention inom 72 timmar.

**Douglas 2015, baserad på PROMISE - hög studiekvalitet**

Av 10 003 symtomatiska patienter randomiserades 4 996 till DT kranskärl som första undersökning och 5 007 till funktionella undersökningar (varav 10% arbets-EKG, 68% myokardskintigrafi och 22% stress-ekokardiografi). Primärt effektmått var ett kompositmått av död, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina eller stor komplikation vid intervention inom 72 timmar. Sekundärt effektmått var invasiv kranskärlsröntgen som inte visade signifikant kranskärlssjukdom, och stråldos inom 90 dagar. Jämfört med de funktionella undersökningarna förbättrade inte DT kranskärl de kliniska resultaten under en uppföljningstid på i median två år.

**Ladapo 2016, baserad på PROMISE – medelhög studiekvalitet**

10 003 symtomatiska patienter randomiserades, enligt PROMISE, se ovan. Hypotesen var att testval och initiala testresultat skulle påverka insättningen av förebyggande mediciner och livsstilsförändringar vid 60-dagars uppföljning (median 64 dagar). Positiva resultat och revaskularisering visade starkare samband med förebyggande mediciner och livsstil än själva metoden för undersökning. Vid uppföljningen efter 60 dagar hade DT kranskärl lett till insättning av fler behandlingar med ASA, statiner och betablockerare samt till ökad prevalens av hälsosam kost och mindre övervikt. Insättning av mediciner kunde dock inte associeras med färre kardiovaskulära händelser. Skillnader mellan armarna förelåg vid baslinjen (till exempel fler depressioner i den funktionella armen). Komplikationer av interventionerna är inte beskrivna.

**Litwin, 2019, baserad på PROMISE – medelhög studiekvalitet**

8 889 av patienterna inkluderade i PROMISE ingick i studien. Deltagarna klassificerades efter BMI. Primärt effektmått var diagnostisk precision för myokardskintigrafi och DT kranskärl (O3) vid olika nivåer av BMI, mätt som andel patologiska invasiv kranskärlsröntgen efter olika initiala test. Slutsatsen var att för patienter med BMI >35 jämfört med patienter med BMI <35 sågs en lägre andel patologiska invasiv kranskärlsröntgen i de fall när det initiala testet var myokardskintigrafi. Denna skillnad sågs inte i de fall där DT kranskärl användes som initialt test.

**Lu 2017, baserad på PROMISE - medelhög studiekvalitet**

Nordamerikansk multicenterstudie ingående i PROMISE med avseende på skillnad i säkerhet, gällande komplikationer vid undersökningarna, bifynd och stråldos, mellan funktionell testning och DT kranskärl. 9 570 patienter inkluderades och randomiserades enligt PROMISEs protokoll. 4 733 patienter genomgick DT kranskärl och 4 837 genomgick funktionell testning (3 263 myokardskintigrafi, 1 083 stress-Eko och 491 arbetsprov). Ingen patient ådrog sig någon stor komplikation men 0.8 % i DT kranskärl vs 0.6 % i den funktionella testningsgruppen ådrog sig en mindre komplikation. Fem patienter i den funktionella testningsgruppen behövde sjukhusvård efter undersökningen jämfört med ingen i DT kranskärl-gruppen. I DT kranskärl-gruppen fann man bifynd i signifikant högre antal. Den kumulativa stråldosen efter 90 dagar låg signifikant högre i medelvärde men lägre i medianvärde i DT kranskärl-gruppen.

**Mark 2016, baserad på PROMISE - hög studiekvalitet**

Livskvalitetsstudie med 5 985 patienter (2 982 som genomgått DT kranskärl och 3 003 som genomgått funktionella metoder, antal patienter minskade på grund a budgetbegränsningar) från

PROMISE-kohorten. Patienterna besvarade enkäter om livskvalitet vid baslinjen samt 6, 12 och 24 månader efter randomisering. Artikeln undersöker sekundära effektmått i PROMISE (symtombörda och livskvalitet) relaterat till val av utredning. Icke-invasiv utredning oavsett metod förbättrade symtombördan och livskvaliteten. Vid två-års-uppföljningen rapporterade patienter som genomgått DT kranskärl inga ytterligare fördelar i livskvalitet än patienter som genomgått funktionella metoder.

#### Pagidipati 2016, baserad på PROMISE - medelhög studiekvalitet

8 966 av patienterna inkluderade i PROMISE ingick i studien, 4 500 genomgick DT kranskärl och 4 466 funktionella undersökningar. Syftet var att jämföra resultat och prognos mellan undersökningsmetoder hos män respektive kvinnor. Primäreffektmått var ett kompositmått av död (alla orsaker), hjärtinfarkt och inläggning på grund av instabil angina. Sekundäreffektmått var kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt. Median uppföljningstid var 25 månader. Det prognostiska värdet av undersökningar varierar beroende på testmetod och patientens kön. Kvinnor får mer prognostisk information från DT, medan män får samma prognostiska information från båda testtyperna. Randomisering är baserad på kön och bortfallsanalys saknas. Sponsorer stödjer framför allt DT-utrustning.

#### SCOT-HEART studien, flera publikationer, se nedan

Skotsk, öppen, randomiserad kontrollerad multicenterstudie som inkluderade 4 146 patienter (18-75 år), remitterade för bedömning av stabil bröstsmärta till tolv "Chest Pain Clinics" i Skottland. Patienter randomiserades 1:1 till enbart standardutredning vs standardutredning plus Calcium Score och DT kranskärl. SCOT-HEART är en akronym för **S**cottish **C**omputed **T**omography of the **H**EART Trial.

#### SCOT-HEART Investigators, 2015 - hög studiekvalitet

Det primära effektmåttet var andel patienter med diagnosen angina pectoris vid sex veckor. Sekundära effektmått var bland annat långtidsuppföljning (median 1,7 år) avseende dödliga och icke-dödliga kardiovaskulära händelser och självrapporterad angina. Randomisering till interventionsgrupp (tillägg av DT kranskärl) var förenat med en signifikant högre säkerhet i diagnossättande (RR 1,79 (1,62–1,96),  $p < 0,0001$ ). Betydligt fler genomgick invasiv kranskärlsröntgen i DT-gruppen. Samtidigt blev preventiv och antianginös behandling ändrad signifikant fler gånger, både ut- och insättning ( $p < 0,0001$  för samtliga). Det var ingen skillnad mellan grupperna avseende självrapporterad angina. Färre kardiovaskulära händelser inträffade i interventionsgruppen, skillnaden var dock icke-signifikant ( $p = 0,053$ ).

#### SCOT-HEART Investigators, 2018 - hög studiekvalitet

Primärt effektmått i denna publikation var kardiovaskulär död samt icke-dödlig hjärtinfarkt. Medianuppföljning var 4,8 (3-7) år. Patienter i interventionsgruppen hade färre händelser (HR 0,59; 0,41-0,84,  $p = 0,004$ ). Andelen som genomgått invasiv kranskärlsröntgen var högre i interventionsgruppen under de första månaderna, men vid en femårsuppföljning sågs inte denna skillnad längre. I överensstämmelse med den tidigare publikationen på 6-veckors data (SCOT-HEART 2015) så hade fler patienter i interventionsgruppen fått preventiva mediciner insatta (OR 1,40; 1,19 - 1,65) och antianginös behandling (OR 1,27; 1,05-1,54).

#### Williams 2016, SCOT-HEART baserad – medelhög studiekvalitet

Här tittade man på tre utfall. Vad visade invasiv kranskärlsröntgen i gruppen som hade gjort DT kranskärl jämfört med gruppen som inte hade gjort DT kranskärl? Sannolikheten var lägre för att angion var normal, HR 0,39  $p < 0,001$ , medan sannolikheten för att angion var patologisk var högre, HR 1,29  $p = 0,005$ . Detta innebär att man efter DT kranskärl såg färre normala och fler patologiska invasiva kranskärlsröntgen jämfört med de som bara hade gjort arbetsprov. Hur mycket preventiv

terapi fick respektive grupp efter utredning? HR 4,03 i DT- gruppens favör,  $p < 0.001$ , DT kranskärl-patienterna fick alltså betydligt mer förebyggande medicinering. I DT-gruppen sågs 50% färre infarkter (efter 50 dagar) (både dödliga och icke-dödliga) HR 0,5,  $p = 0,02$ , 50 dagar valdes eftersom det var mediantiden till insättning av preventiv medicinering.

#### Williams 2017, SCOT-HEART-baserad - hög studiekvalitet

Symtom och livskvalitet utvärderades under sex månader. Baseline-undersökningen visade lätt begränsning av den fysiska förmågan, måttlig anginafrekvens och måttlig påverkan på livskvalitet. Patienternas fysiska förmåga förbättrades mindre i DT kranskärl-gruppen (-1,74,  $p = 0,03$ ), likaså minskade antalet anginaanfall i mindre utsträckning (-1,55,  $p = 0,02$ ) och även livskvaliteten förbättrades i mindre utsträckning (-3,48,  $p < 0,0001$ ) jämfört med gruppen som inte genomgick DT kranskärl. De som visade sig vara friska mådde bättre än de som visade sig vara sjuka!

---

#### Övriga

##### Jørgensen 2017 - medelhög studiekvalitet

Kohortstudie som via register följde upp alla patienter i Danmark som genomgått sin första utredning med arbetsprov/myokardskintigrafi eller datortomografi kranskärl mellan 2009 och 2015. Patienter med tidigare känd kranskärlssjukdom eller som genomgått kranskärlsröntgen samt patienter som vårdats inläggande vid undersökningen exkluderades. Efter det kvarstod 86 705 patienter som genomgått stresstest (arbetsprov  $n = 42\ 659$ , myokardskintigrafi  $n = 11\ 085$ ) eller DT kranskärl ( $n = 32\ 961$ ). Median uppföljningstid var 3,6 år och efter korrigering för skillnader mellan grupperna skilde sig dödlighetsrisken inte åt mellan datortomografi och stresstest. Andelen med hjärtinfarkter var däremot lägre i datortomografigruppen (0,8% jämfört med 1,5%). Flertalet patienter genomgick ingen ytterligare utredning inom 120 dagar efter initialprovet. I datortomografigruppen förändrades statin- och aspirinföreskrivning oftare än efter stresstest. Föreskrivning av tiazider förändrades oftare efter stresstest.

##### McKavanagh, 2015 – medelhög studiekvalitet

Nordirländsk, öppen, randomiserad klinisk studie från ett enda center (CardiacCT for the Assessment of Pain and Plaque, CAPP). I studien jämfördes 242 patienter som genomgick arbetsprov med 245 patienter som genomgick DT kranskärl, avseende ett kompositmått för bland annat anginabesvär och livskvalitet (primärt effektmått) efter 12 månader. Vidare studerades antal patienter med diagnosticerad koronar sjukdom, antal revaskulariseringar, antal påföljande undersökningar och antal kardiella återinläggningar. För samtliga effektmått var DT kranskärl signifikant mer effektiv.

---

## Appendix 3

### Exempel på prediktiva värden vid olika prevalens

#### EXEMPEL ARBETSPROV LÅG PREVALENS

Exempel med prevalens 9% hjärtrelaterad bröstsmärta (t.ex. akutmottagningen). Arbetsprov med referenstest invasiv kranskärlsröntgen.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	58	384	Positivt prediktivt värde= $58/(58+384)=13\%$
Diagnostiskt test frisk	42	627	Negativt prediktivt värde= $627/(42+627)=94\%$
	Sensitivitet = $58/(58+42)=58\%$	Specificitet= $627/(627+384)=62\%$	

#### EXEMPEL DT kranskärl LÅG PREVALENS

Låg prevalens 9% hjärtrelaterad bröstsmärta. DT kranskärl med referenstest invasiv kranskärlsröntgen med FFR.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	93	475	Positivt prediktivt värde= $93/(93+475)=16\%$
Diagnostiskt test frisk	7	536	Negativt prediktivt värde= $536/(7+536)=99\%$
	Sensitivitet = $93/(93+7)=93\%$	Specificitet= $536/(536+475)=53\%$	

#### EXEMPEL MR perfusion eller PET perfusion LÅG PREVALENS

Exemplet nedan visar vad som händer när vi applicerar ett diagnostiskt test med mycket hög diagnostisk precision (både sensitivitet och specificitet på 90%) i en population med låg prevalens (9%), t.ex. en primärvårdsmottagning. Exempel på dessa metoder är PET perfusion och MR perfusion.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	90	100	Positivt prediktivt värde= $90/(90+100)=47\%$
Diagnostiskt test frisk	10	900	Negativt prediktivt värde= $900/(10+900)=99\%$
	Sensitivitet = $90/(90+10)=90\%$	Specificitet= $900/(900+100)=90\%$	

I ett scenario med låg prevalens har både DT kranskärl, MR perfusion och PET perfusion ett mycket högt negativt prediktivt värde. Arbetsprov har ett lägre negativt prediktivt värde. Ett annat sätt att uttrycka det är att sannolikheten för sjukdom gått från 9% före provet till 6% efter ett normalt arbetsprov. Den praktiska kliniska betydelsen av en sådan förskjutning av det negativa prediktiva värdet är sannolikt obefintlig. En normal DT kranskärl hade i detta fall haft 1% sannolikhet för sjukdom.

Det blir också ett problem med ett mycket lågt positivt prediktivt värde för både arbetsprov och DT kranskärl i en grupp med låg prevalens eller låg pre-test sannolikhet. Detta innebär att få patienter med ett patologiskt fynd faktiskt är sjuka. Det kan leda till onödigt resursutnyttjande och oro för patienten. I ESC:s guidelines rekommenderas i detta scenario (pre-tests sannolikhet 5-15%) en klinisk bedömning utifrån riskfaktorer för kranskärlssjukdom, EKG-förändringar, ekokardiografi (vänsterkammardysfunktion). Om den kliniska misstanken ökar utifrån detta rekommenderas utredning med i första hand bilddiagnostik, men om den minskar bör utredning ej göras. Detta baseras på att risken för död eller hjärtinfarkt i denna grupp är <1% per år. Arbetsprov ska endast övervägas om bilddiagnostik inte finns tillgänglig.

### EXEMPEL ARBETSPROV MEDELHÖG PREVALENS

Exempel med prevalens 20% hjärtrelaterad bröstsmärta (t.ex. akutmottagningen). Arbetsprov med referenstest invasiv kranskärlsröntgen.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	58	152	Positivt prediktivt värde= $58/(58+152)=28\%$
Diagnostiskt test frisk	42	248	Negativt prediktivt värde= $248/(42+248)=86\%$
	Sensitivitet = $58/(58+42)=58\%$	Specificitet= $248/(248+152)=62\%$	

### EXEMPEL DT kranskärl MEDELHÖG PREVALENS

Prevalens 20% hjärtrelaterad bröstsmärta. DT kranskärl definieras som stenosis >50%. Referenstest invasiv kranskärlsröntgen med FFR.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	93	188	Positivt prediktivt värde= $93/(93+188)=33\%$
Diagnostiskt test frisk	7	212	Negativt prediktivt värde= $212/(7+212)=97\%$
	Sensitivitet = $93/(93+7)=93\%$	Specificitet= $212/(188+212)=53\%$	

I scenariet med prevalens (20%) kommer både arbetsprov och DT kranskärl ha lågt positivt prediktivt värde men DT kranskärl har högre negativt prediktivt värde. Detta innebär att DT kranskärl är bättre på att utesluta sjukdom än arbetsprov vid prevalens  $\geq 20\%$ . Här har arbetsprovet ingen roll för att utesluta kranskärlssjukdom.

### EXEMPEL ARBETSPROV HÖG PREVALENS

Hög prevalens 50% hjärtrelaterad bröstsmärta. Arbetsprov med referenstest invasiv kranskärlsröntgen.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	58	38	Positivt prediktivt värde= $58/(58+38)=60\%$
Diagnostiskt test frisk	42	62	Negativt prediktivt värde= $62/(62+42)=60\%$
	Sensitivitet = $58/(58+42)=58\%$	Specificitet= $62/(62+38)=62\%$	

### EXEMPEL DT kranskärl HÖG PREVALENS

Hög prevalens 50% hjärtrelaterad bröstsmärta. DT kranskärl med referenstest invasiv kranskärlsröntgen med FFR.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	93	47	Positivt prediktivt värde= $93/(93+47)=66\%$
Diagnostiskt test frisk	7	53	Negativt prediktivt värde= $53/(7+53)=88\%$
	Sensitivitet = $93/(93+7)=93\%$	Specificitet= $53/(53+47)=53\%$	

**EXEMPEL MR perfusion PET perfusion HÖG PREVALENS**

Sätter vi in samma test i en population med hög prevalens (50%), t.ex. en kardiolog- eller medicinmottagning så får man ett helt annat resultat.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	90	10	Positivt prediktivt värde= $90/(90+10)=90\%$
Diagnostiskt test frisk	10	90	Negativt prediktivt värde= $90/(10+90)=90\%$
	Sensitivitet = $90/(90-10)=90\%$	Specificitet= $90/(90+10)=90\%$	

I denna kontext är det positiva prediktiva värdet mycket bra för MR/PET och de flesta som går vidare till en invasiv kranskärlsröntgen kommer att ha stenoser som behandlas med inläggning av stent i minst ett kranskärl eller kranskärlsoperation. En liten grupp patienter får dock ett negativt test trots sjukdom. I detta sammanhang är dock detta ett mindre problem då patienterna följs närmare och tröskeln för behandling med mediciner och med livsstilsåtgärder är lägre. Om symtomen kvarstår trots medicinering kan strategin omvärderas och invasiv utredning initieras. Arbetsprov har ingen roll för att påvisa eller utesluta kranskärlssjukdom här. DT kranskärl kan ha en roll för att utesluta kranskärlssjukdom, men andelen patienter som har sjukdom vid positivt test är lägre än för MR och PET. DT kranskärl med FFR kan dock öka sensitiviteten till 90% och specificiteten till 71% (Danad 2017). Detta visar att metoder för perfusion är mer lämpligt vid prevalens >50%. Detta är i linje med ESC:s rekommendationer där patienter med högre sannolikhet för kranskärlssjukdom ska utvärderas med funktionell bildiagnostik.

**EXEMPEL ARBETSPROV MYCKET HÖG PREVALENS**

Exempel 2. Hög prevalens 70% hjärtrelaterad bröstsmärta. Arbetsprov med referenstest invasiv kranskärlsröntgen.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	58	16	Positivt prediktivt värde= $58/(58+16)=78\%$
Diagnostiskt test frisk	42	27	Negativt prediktivt värde= $27/(27+42)=39\%$
	Sensitivitet = $58/(58+42)=58\%$	Specificitet= $27/(27+16)=62\%$	

**EXEMPEL DT kranskärl MYCKET HÖG PREVALENS**

Hög prevalens 70% hjärtrelaterad bröstsmärta. DT kranskärl med referenstest invasiv kranskärlsröntgen med FFR.

	Sant Sjuk	Sant Frisk	
Diagnostiskt test sjuk	93	20	Positivt prediktivt värde= $93/(93+20)=82\%$
Diagnostiskt test frisk	7	23	Negativt prediktivt värde= $23/(7+23)=77\%$
	Sensitivitet = $93/(93+7)=93\%$	Specificitet= $23/(23+20)=53\%$	



## Appendix 4. Undersökning av praxis i Region Skåne samt hälsoekonomi

### Innehållsförteckning

#### Material och metod

- Datakällor
- Identifiering av patienter med diagnos för ischemisk hjärtsjukdom
- Identifiering av patienter med huvuddiagnos för hjärtinfarkt
- Indelning av region Skånes kommuner

#### Kompletterande resultat till huvudrapporten

- Antal utförda undersökningar 2018
- Statistik från RIS-systemet per undersökning och sjukhus för DT kranskärl och invasiv kranskärlsröntgen
- Kvalitetssäkring av statistik från praxisundersökningen – jämförelse med data rapporterad till det nationella kvalitetsregistret SWEDEHEART
- Uppföljande statistik efter arbetsprov
- Förekomst av ischemisk hjärtsjukdom
- Diagnos för hjärtinfarkt i nära anslutning till kranskärlsundersökning
- Användning av diagnostiska metoder i förhållande till folkbokföringskommun och ålder

### Material och metod

#### Datakällor

Regional statistik om utförda undersökningar har hämtats från röntgeninformationsystemet RIS (Radiology Information System) som används av alla sjukhus i Region Skåne. RIS är ett sjukhusanslutet datorsystem som används av röntgenavdelningar på sjukhusen i Region Skåne för att hantera administrativa data kring patienter. I RIS samlas information i olika moduler kopplade till patient, remiss, undersökning och svar. Via gränsswebbsnittet Sectra order management (SOM) som är kopplat till RIS databasen skickar primärvården och folk tandvården sina remisser. Information från RIS går att extrahera upp till två år tillbaka i tiden från en viss tidpunkt. I detta arbete extraherade vi information om studiens aktuella undersökningar (se Tabell A4:1) för två år tillbaka i tiden räknat från andra halvan av november 2019. Både undersökningar inom rutinsjukvård och inom forskning ingår. Uttagen för de olika undersökningarna gjordes inte på exakt samma datum varför uttagsperioden varierar något (plus/minus 14 dagar) mellan undersökningarna. Aktuella undersökningar omfattar perioden 14 november 2017 till 17 december 2019. För varje undersökning inhämtades information om typ av undersökning (specifik RIS-kod, se Tabell A4:1), remitterande enhet samt enhet där undersökningen utfördes. Vidare fick vi också information om vilken individ som genomgått undersökningarna. Region Skånes dataadministratör Tieto länkade personnumren till krypterade personnummer och de riktiga personnumren raderades. Genom det krypterade personnumret möjliggjordes länkning till individernas vårdkonsumtion registrerad i från Region Skånes Vårddatabaser (RSVD).

Regional statistik om vårdkontakter inhämtades från Region Skånes Vårddatabaser (RSVD). I denna finns detaljerad information om alla enskilda vårdkontakter som sker i primärvården och den specialiserade vården för personer som söker vård i Region Skåne. För varje vårdkontakt registreras bland annat personnummer, ålder, kön, typ av vårdkontakt, datum för kontakt, diagnoskoder enligt ICD-10 samt åtgärds-koder. Vissa undersökningar (arbetsprov) som registreras i RIS finns också registrerade i RSVD. Individer som fanns registrerade för arbetsprov i RIS och i RSVD (åtgärds-kod AF012) där datumen för undersökningen i de två systemet skiljde sig max +/- 10 dagar definierades som samma undersökning. Sammanställningen omfattade inte stress-ekokardiografi eftersom projektgruppen bedömde att denna undersökning inte används i Region

Skåne. Datauttaget omfattade inte heller en sammanställning av antalet personer som vid invasiv kranskärlsröntgen gjorde flödesmätning i kranskärlen som tillägg.

Tabell A4: 1 Beskrivning av aktuella undersökningar i RSVD och RIS-systemet.

Prov/undersökning	Beskrivning	Kod
<b>RSVD</b>		<b>Åtgärds kod (KVÅ)</b>
Arbetsprov	Arbetsprov	AF012
<b>RIS*</b>		<b>RIS-kod</b>
Arbetsprov	Arbetsprov	22200
	Arbetsprov med PEF	22206
Myokardskintigrafi	Myokardskintigrafi i vila och vid belastning	72110
	Myokardsjintigrafi vila och arbete	72120
DT kranskärl	DT FFR	83117
	DT angiografi av coronarkärl	83175
	DT hjärta	83100
MR perfusion**	MRT hjärta	M3100
	MRT hjärta funktionsstudie	M3127
	MRT hjärta kort undersökning	M3107
	MRT hjärta utan och med iv kontrast	M3181
PET perfusion	PET med 13-N NH3	70013
	PET med 18-F FDG av hjärta	70019
Kranskärlsröntgen	Invasiv kranskärlsröntgen ett eller flera kärl	37300
	Invasiv kranskärlsröntgen med PCI med stent	39648
	PCI utan stent	39200
* Beskrivningstext enligt skrivning i RIS.		
**De med samtidig Adenosin Inj.lösn. 5 mg/ml, Rapiscan 400 µgram/5 ml.		

#### Identifiering av patienter med diagnos för ischemisk hjärtsjukdom

För att undersöka förekomst av ischemisk hjärtsjukdom före och/eller hos patienterna som genomgått någon av studiens aktuella undersökningar analyserades vårdkontakter registrerade i RSVD. Populationen var personer som under 2018 gjort någon av undersökningarna enligt RIS och/eller RSVD. I analysen ingick populationens vårdkontakter i RSVD under perioden två år före utförd undersökning fram till ett år efter utförd undersökning. Personer med huvud- eller bidiagnos för ischemisk hjärtsjukdom (aktuella ICD-10 koder, se Tabell A4: 2) vid läkarkontakt i den öppna vården (primärvård eller specialiserad vård) eller vid vårdtillfälle i slutenvården identifierades. Rapporten redovisar totalt antal personer samt antal personer:

- Utan registrerad diagnos för ischemisk hjärtsjukdom före arbetsprovet och minst en vårdkontakt med diagnos ischemisk hjärtsjukdom efter arbetsprovet ("nya fall")
- Med minst en vårdkontakt med diagnos ischemisk hjärtsjukdom före arbetsprovet

Rapporten redovisar en analys per undersökning. Datum för provtagning är inkluderad i perioden "ett år efter utförd undersökning". Analysen är gjort för undersökningarna arbetsprov, myokardskintigrafi, DT kranskärl och invasiv kranskärlsröntgen. Övriga undersökningar var få till antalet och exkluderades från analysen.

Tabell A4:2 ICD-10 koder för ischemisk hjärtsjukdom.

ICD-10 kod (treställig kod)	Klartext
I20	Anginösa bröstsmärtor (kärlkramp i bröstet)
I21	Akut hjärtinfarkt
I22	Reinfarkt (återinsjuknande i akut hjärtinfarkt)
I23	Vissa komplikationer till akut hjärtinfarkt
I24	Andra akuta ischemiska hjärtsjukdomar
I25	Kronisk ischemisk hjärtsjukdom

#### Identifiering av patienter med huvuddiagnos för hjärtinfarkt

För att undersöka förekomst av hjärtinfarkt i nära anslutning till undersökningstillfället för personer som genomgått invasiv kranskärlsröntgen 2018 analyserades vårdkontakter registrerade i RSVD. Populationen var personer som under 2018 utfört någon av undersökningarna enligt RIS och/eller RSVD. I analysen ingick populationens vårdkontakter i RSVD under perioden sju dagar före utförd undersökning fram till sju dagar efter utförd undersökning. Personer med huvuddiagnos för hjärtinfarkt (ICD-10 kod I21, se Tabell A4: 2) vid läkarkontakt. Rapporten (avsnitt appendix 4) redovisar totalt antal personer.

#### Indelning av Region Skånes kommuner

Region Skånes 33 kommuner har delats in i tre kategorier (Tabell A4: 3) utifrån grad av urbanisering. Indelningen baseras på Eurostat Degree of Urbanisation (DEGURBA) som klassificerar tre typer av områden baserat på andelen av befolkningen som bor i urbana kluster och i stadscentrum: 1) tätbefolkat område, 2) medelbefolkat område och 3) glest befolkad område. Vid indelningen tas hänsyn till hur befolkningen är fördelad mellan tätort och landsbygd. DEGURBA används i statistik från Statistiska Centralbyrån över olika regionala indelningar i Sverige [Regionala indelningar i Sverige den 1 januari 2019, Meddelanden i samordningsfrågor för Sveriges officiella statistik, MIS 2019:1] Information om antalet invånare i de olika kommunerna i Region Skåne hämtades från tabellen "Folkmängden den 1 november efter region, år och ålder" i Statistikdatabasen på SCB (Statistiska Centralbyrån, 2020)

Tabell A4: 3 Indelning av kommunerna i region Skåne utifrån grad av urbanisering

Typ av kommun	Ingående kommuner		
Tätbefolkat område	Malmö		
	Lund		
	Helsingborg		
Medelbefolkat område	Trelleborg		
	Eslöv		
	Burlöv		
	Staffanstorps		
	Svedala		
	Ängelholm		
	Landskrona		
	Åstorp		
	Ystad		
Glest befolkad område	Vellinge	Hörby	Sjöbo
	Bjuv	Osby	Höganäs
	Tomelilla	Perstorp	Kristianstad
	Lomma	Kävlinge	Skurup
	Simrishamn	Hässleholm	Östra Göinge
	Båstad	Klippan	Bromölla
	Höör	Örkelljunga	Svalöv

## Kompletterande resultat till huvudrapporten

### Antal utförda undersökningar 2018

I Tabell A4:4 redovisas totalt antal undersökningar per undersökningsgrupp samt antal undersökning för varje separat typ av undersökning inom varje grupp. Uttaget från RIS-systemet och RSVD var brett vilket innebär att undersökningar utförda både inom rutinsjukvård och forskning är inkluderade. Vidare gjordes i ex-ante inga avgränsningar utifrån diagnoskoder. Av alla undersökningar var det drygt två procent som avsåg forskning. Inom gruppen PET perfusion gjordes alla 33 undersökningarna inom ramen för forskning. Inom gruppen DT kranskärl var det en tredjedel av undersökningarna som relaterade till forskning. Inom övriga grupper var andelen forskningsrelaterade undersökningar mindre än två procent.

Tabell A4: 2 Antal utförda undersökningar 2018.

Undersökningsgrupp	Beskrivning av undersökningar som ingår i respektive grupp	Antal undersökningar per specifik undersökning inom varje undersökningsgrupp	Totalt antal undersökningar per undersökningsgrupp
Arbetsprov	Arbetsprov (KVÅ-kod AF012 i RSVD)	2 101	<b>10 522</b>
	Arbetsprov	8 408	
	Arbetsprov med PEF	13	
Myokardskintigrafi	Myokardskintigrafi i vila och vid belastning	4 517	<b>5 185</b>
	Myokardskintigrafi vila och arbete	668	
DT kranskärl	DT FFR	11	<b>1 526</b>
	DT angiografi av koronarkärl	1 101	
	DT hjärta	214	
MR perfusion	MRT hjärta	0	<b>180</b>
	MRT hjärta funktionsstudie	1	
	MRT hjärta kort undersökning	2	
	MRT hjärta utan och med iv kontrast	177	
PET perfusion	PET med 13-N NH3	33	<b>33</b>
	PET med 18-F FDG av hjärta	0	
Kranskärlsröntgen	Invasiv kranskärlsröntgen av ett eller flera kärl	3 318	<b>5 566</b>
	invasiv kranskärlsröntgen med PCI med stent	2 135	
	PCI utan stent	113	

### Statistik från RIS-systemet per undersökning och sjukhus för DT kranskärl och invasiv kranskärlsröntgen

Under 2018 gjordes 1 326 datortomografier av kranskärl (DT kranskärl) på 1 286 unika individer i Region Skåne. Fyrtio individer (3 %) gjorde två undersökningar medan övriga (97%) endast gjorde en undersökning. De flesta med två undersökningar gjorde det inom ramen för forskning på Skånes universitetssjukhus i Malmö. En tredjedel (n=360) av alla DT kranskärl utfördes på Helsingborgs lasarett (Tabell A4:5). Helsingborgs lasarett använder som enda sjukhus i Region Skåne en icke-invasiv metod för bedömning av stenosgrad i kranskärl utifrån befintligt bildmaterial. Metoden, FFR<sub>CT</sub> (coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve), användes som tillägg vid 11 av de 248 utförda DT angiografi koronarkärl. Skånes universitetssjukhus (Lund och Malmö tillsammans) svarade för 34 % (n=456) av de kliniska DT

kranskärl. I Malmö utfördes 2018 dessutom 403 DT kranskärl inom ramen för forskning. Övriga sjukhus som utförde DT kranskärl, och som tillsammans svarade för 8% av produktionen 2018, var Centralsjukhuset Kristianstad (n=70) och Lasarettet i Trelleborg (n=37).

Tabell A4: 5 Antal utförda undersökningar avseende DT kranskärl per sjukhus 2018.

Sjukhus	Antal utförda undersökningar				Kommentar
	DT FFR	DT angiografi av koronarkärl	DT hjärta	Totalt (%)	
Helsingborgs lasarett	11	248	101	360 (27)	DT FFR utförs i vissa fall som ett tillägg till DT angiografi av koronarkärl. Under 2018 gjordes ett DT FFR-tillägg för vid 11 undersökningar
Centralsjukhuset Kristianstad	0	70	0	70 (5)	
Skånes universitetssjukhus					
Lund	0	208	16	224 (17)	
Malmö – kliniska undersökningar	0	217	15	232 (17)	Totalt gjordes 635 undersökningar i Malmö
Malmö - forskningsundersökningar		323	80	403 (30)	
Lasarettet i Trelleborg	0	35	2	37 (3)	
<i>Totalt utan forskning</i>	<i>11</i>	<i>778</i>	<i>134</i>	<i>923</i>	
<i>Totalt med forskning</i>	<i>11</i>	<i>1101</i>	<i>214</i>	<i>1 326 (100)</i>	

Under 2018 gjordes 5 566 invasiva kranskärlsröntgen på 5 176 unika individer i Region Skåne. Av dessa individer var det 356 (7 %) som gjorde två eller flera undersökningar medan övriga (93%) endast gjorde en undersökning. Invasiv kranskärlsröntgen utförs i Region Skåne vid tre sjukhus (Tabell A4:6 Tabell A4: ). Majoriteten, 57%, av alla undersökningar 2018 utfördes på Skånes universitetssjukhus (Lund och Malmö). Övriga sjukhus som utförde invasiv kranskärlsröntgen, och som svarade för 24 respektive 19% av produktionen 2018 var Helsingborgs lasarett (n=1 314) och Centralsjukhuset Kristianstad (n=1 069).

Tabell A4: 6 Antal utförda undersökningar avseende invasiv kranskärlsröntgen per sjukhus 2018.

Sjukhus	Antal utförda undersökningar invasiv kranskärlsröntgen			
	Invasiv kranskärlsröntgen av ett eller flera kärl	Invasiv kranskärlsröntgen med PCI med stent	PCI utan stent	Totalt (%)
Helsingborgs lasarett	866	444	4	1 314 (24)
Centralsjukhuset Kristianstad	635	418	16	1 069 (19)
Skånes universitetssjukhus				
Lund	998	986	81	2 065 (37)
Malmö – kliniska undersökningar	800	276	12	1 088 (20)
Malmö - forskningsundersökningar	19	11	0	30 (0,5)
<i>Totalt utan forskning</i>	<i>3 299</i>	<i>2 124</i>	<i>113</i>	<i>5 536</i>
<i>Totalt med forskning</i>	<i>3 318</i>	<i>2 135</i>	<i>113</i>	<i>5 566 (100)</i>

*Kvalitetssäkring av statistik från praxisundersökningen – jämförelse med data rapporterad till det nationella kvalitetsregistret SWEDEHEART*

För att få en uppfattning om kvaliteten i statistiken över olika undersökningar som extraherades från RIS-systemet gjordes för två av undersökningarna en jämförelse med det nationella kvalitetsregistret SWEDEHEART. Alla DT kranskärl och invasiva kranskärlsröntgen som utförs på olika sjukhus i Sverige förväntas inrapporteras till det nationella kvalitetsregistret SWEDEHEART (delregister SCAAR). I denna kvalitetssäkring, där vi jämförde statistik avseende DT kranskärl respektive invasiv kranskärlsröntgen framtaget direkt från RIS-systemet för de skånska sjukhusen med motsvarande statistik som redovisas i SCAAR framkom mindre skillnader i antal rapporterade undersökningar.

När det gäller invasiv kranskärlsröntgen rapporterades enligt RIS-systemet 5 566 utförda undersökningar i Region Skåne. I 2019 års rapport från SCAAR, vilken redovisas som en delrapport till SWEDEHEARTs årsrapport 2019, och som även innehåller siffror för 2018 redovisades ca 3 550 undersökningar på Skånes universitetssjukhus, 1 400 i Helsingborg och 1 100 i Kristianstad (se bild 5, figur 2 i SWEDEHEARTs årsrapport 2019, 2020). Dessa siffror stämmer ganska väl överens med RIS-statistiken per sjukhus, möjligen har SCAAR något fler undersökningar på Skånes universitetssjukhus, där RIS-registreringen visade 3 153 st (inkluderande 30 st forskningsundersökningar) (Tabell A4:6). SCAAR redovisar också hur många patienter som inte har signifikant stenos även om de har misstänkt kranskärlssjukdom (SWEDEHEARTs årsrapport (SCAAR) 2019, bild 8, figur 5, 2020). För män var det 30% i den yngsta åldersgruppen och 15% i den äldsta åldersgruppen. För kvinnor var det generellt större andel, över 50% respektive knappt 30%. I data från RIS och RSVD såg vi att 61% av de som genomgått invasiv kranskärlsröntgen inte heller hade diagnos för hjärtinfarkt (Tabell A4:12) (+/- 7 dagar från undersökningen).

Avseende DT kranskärl anges enligt SCAAR att antal utförda "DT angiografi av koronarkärl" var 635 för Skåne år 2018 (SWEDEHEARTs årsrapport för 2019 (SCAAR), bild 76, figur 72, 2020). Motsvarande siffra från RIS-systemet var 778 och 1 101 om forskningsundersökningar inkluderas (Tabell A4:5). En anledning till att fler undersökningar anges enligt RIS-statistiken är att uttaget från RIS avsåg alla undersökningar oberoende av indikation. Enligt uppgift från SWEDEHEART (personlig kommunikation) kan det skilja sig mellan sjukhusen vilka DT kranskärl som systematiskt

rapporteras in. Exempelvis inrapporterar inte alla sjukhus DT kranskärl på indikation TAVI. En annan anledning till fler rapporterade undersökningar enligt RIS-systemet är att det även ingår undersökningar som gjorts inom ramen för forskning, i vårt rapportmaterial är dessa särredovisade. Att fler undersökningar redovisas i RIS kan också bero på att sjukhus, av okänd anledning, vissa år inte rapporterar in utförda undersökningar till kvalitetsregistret. Det bör också sägas att det kan förekomma enstaka fall av överrapportering i RIS-data; exempelvis någon dubblett som missats eller någon undersökning som registrerats trots att den inte blivit utförd. I vårt material uppskattades dessa, ex-post analys, till färre än tio för alla undersökningarna.

#### Uppföljande statistik efter arbetsprov

Enligt RIS-systemet och RSVD genomgick 10 416 personer boende i region Skåne ett arbetsprov 2018. Andelen kvinnor var 45 procent och den genomsnittliga åldern var 59 år. I Tabell A4:7 redovisas hur många av dessa som fram till den 17 december 2019 räknat från arbetsprovsdatum gjorde myokardskintigrafi, DT kranskärl eller kranskärlsröntgen. MR och PET redovisas inte eftersom antalet utförda undersökningar är få.

Tabell A4:7 Personer med utfört arbetsprov 2018 och som därefter gjort också gjort myokardskintigrafi. DT kranskärl eller invasiv kranskärlsröntgen Antal, genomsnittlig ålder 2018 och tid från arbetsprov (AP) till aktuell undersökning.

	Alla (N=10 416)	Män (n=5 717)	Kvinnor (n=4 699)
<b>Myokardskintigrafi</b>			
Antal personer som genomgått myokardskintigrafi (%)	1 441 (13,8)	773 (13,5)	668 (14,2)
Genomsnittlig ålder (sd)	65 (11)	66 (11)	65 (12)
Genomsnittlig tid i dagar (sd) från AP till myokardskintigrafi	130 (115)	125 (108)	135 (123)
Mediantid i dagar (p25; p75) från AP till myokardskintigrafi	104 (48; 166)	104 (46; 164)	104 (50; 170)
<b>DT kranskärl</b>			
Antal personer som genomgått DT (%)	385 (3,7)	224 (3,9)	161 (3,4)
Genomsnittlig ålder (sd)	55 (14)	55 (15)	53 (13)
Genomsnittlig tid i dagar (sd) från AP till DT	128 (13)	143 (147)	107 (102)
Mediantid i dagar (p25; p75) från AP till DT	69 (35; 188)	80 (34; 252)	67 (37; 139)
<b>Kranskärlsröntgen</b>			
Antal personer som genomgått invasiv kranskärlsröntgen (%)	998 (9,6)	722 (12,6)	276 (5,9)
Genomsnittliga ålder (sd)	67 (11)	67 (11)	67 (11)
Genomsnittlig tid i dagar (sd) från AP till invasiv kranskärlsröntgen	133 (147)	131 (148)	138 (142)
Mediantid i dagar (p25; p75) från AP till invasiv kranskärlsröntgen	88 (7; 191)	85 (7; 186)	98 (14; 202)
AP=arbetsprov sd=standardavvikelse p25=percentil 25, p75=percentil 75			

#### Förekomst av ischemisk hjärtsjukdom

Tabellerna A4:8 till A4:11 visar hur stor andel av populationen som 24 månader före respektive 12 månader efter haft minst en vårdkontakt med en diagnos för ischemisk hjärtsjukdom (ICD I20-I25). Resultaten visar att få personer som genomgick DT kranskärl (8%) hade tidigare diagnosticerad ischemisk hjärtsjukdom och att det var större andelar bland de övriga undersökningarna: arbetsprov 14%, myokardskintigrafi 34% och invasiv kranskärlsröntgen 49%. Tabellerna redovisar

också andelen av de personer som undersöktes som inom 12 månader hade ytterligare minst en vårdkontakt med ischemisk hjärtsjukdom som diagnos. Det var färre än en av fem personer som gjorde arbetsprov (16%) och DT kranskärl (14%) som hade åtminstone en vårdkontakt med diagnosen ischemisk hjärtsjukdom. Bland de diagnosticerade varierade också andelen som var nya förekomster av ischemisk hjärtsjukdom (arbetsprov 32%) och DT kranskärl (60%).

Motsvarande siffror (andel med diagnos, andel med ny diagnos av de som diagnosticeras) var för myokardskintigrafi 36% respektive 32% och för invasiv kranskärlsröntgen 71% respektive 40%.

Tabellerna redovisar också statistiken uppdelat på män och kvinnor. Genomgående var det en högre andel bland männen än kvinnorna som efter undersökningen hade ytterligare minst en vårdkontakt med diagnos ischemisk hjärtsjukdom. Däremot var det en likartad andel bland män och kvinnor med ny diagnos ischemisk hjärtsjukdom, det vill säga ingen observerad vårdkontakt 24 månader före men minst en vårdkontakt 12 månader efter med ischemisk hjärtsjukdom.

Sammantaget pekar underlaget på att undersökningarna används i delvis olika patientgrupper och både för personer med tidigare känd och okänd sjukdom.

Tabell A4: 8 Antal personer som genomgick arbetsprov 2018 och förekomst av ischemisk hjärtsjukdom (ICD 10-kod I20-I25). (Samma som Tabell i huvudtext)

Undersökning och diagnos			
	Alla	Män	Kvinnor
Arbetsprov under 2018	10 416	5 717	4 699
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter utfört arbetsprov. Antal (% av alla med arbetsprov)	1 750 (17)	1 305 (23)	445 (9)
varav gjort minst en annan undersökning* inom 12 månader efter arbetsprov. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)	940 (54)	709 (54)	231 (52)
varav inom två år före arbetsprov. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)			
ingen vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	552 (32)	409 (31)	143 (32)
minst en vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	1 198 (68)	896 (69)	302 (68)
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom två år före arbetsprov (oavsett diagnos efter). Antal (% av alla med arbetsprov)	1 467 (14)	1 084 (19)	383 (8)
*Myokardskintigrafi, DT kranskärl, MR perfusion, PET perfusion, invasiv kranskärlsröntgen			

Tabell A4: 9 Antal personer som genomgick myokardskintigrafi 2018 och förekomst av ischemisk hjärtsjukdom (ICD 10-kod I20-I25).

Undersökning och diagnos			
	Alla	Män	Kvinnor
<b>Myokardskintigrafi under 2018</b>	5 109	2 878	2 231
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter myokardskintigrafi. Antal (% av alla med myokardskintigrafi)	1 846 (36)	1 342 (47)	504 (23)
varav gjort minst en annan undersökning* inom 12 månader efter myokardskintigrafi. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)	587 (32)	459 (34)	128 (25)
varav inom två år före myokardskintigrafi. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)			
ingen vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	395 (21)	286 (21)	109 (22)
minst en vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	1 451 (79)	1 056 (79)	395 (78)
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom två år före myokardskintigrafi (oavsett diagnos efter). Antal (% av alla med myokardskintigrafi)	1 746 (34)	1 236 (43)	510 (23)
*Arbetsprov, DT kranskärl, MR perfusion, PET perfusion, invasiv kranskärlsröntgen.			



Tabell A4: 10 Antal personer som genomgick DT kranskärl 2018 och förekomst av ischemisk hjärtsjukdom (ICD 10-kod I20-I25).

Undersökning och diagnos	Alla	Män	Kvinnor
	<b>DT kranskärl under 2018</b>	1 286	705
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter DT kranskärl. Antal (% av alla med DT kranskärl)	186 (14)	131 (19)	55 (9)
varav gjort minst en annan undersökning inom 12 månader efter DT kranskärl. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)	116 (62)	84 (64)	32 (58)
varav inom två år före DT kranskärl. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)			
ingen vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	111 (60)	80 (61)	31 (56)
minst en vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	75 (40)	51 (39)	24 (43)
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom två år före DT kranskärl (oavsett diagnos efter). Antal (% av alla med DT kranskärl)	108 (8)	73 (10)	35 (6)
*Arbetsprov, myokardskintigrafi, MR perfusion, PET perfusion, invasiv kranskärlsröntgen.			

Tabell A4: 11 Antal personer som genomgick invasiv kranskärlsröntgen 2018 och förekomst av ischemisk hjärtsjukdom (ICD 10-kod I20-I25).

Undersökning och diagnos	Alla	Män	Kvinnor
	<b>Kranskärlsröntgen under 2018</b>	5 176	3 476
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom 12 månader efter kranskärlsröntgen. Antal (% av alla med kranskärlsröntgen)	3 694 (71)	2 625 (76)	1 069 (63)
varav gjort minst en annan undersökning* inom 12 månader efter invasiv kranskärlsröntgen. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)	723 (20)	526 (20)	197 (18)
varav inom två år före invasiv kranskärlsröntgen. Antal (% av alla som fått diagnos ischemisk hjärtsjukdom)			
ingen vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	1 461 (40)	1 034 (39)	427 (40)
minst en vårdkontakt för ischemisk hjärtsjukdom	2 233 (60)	1 591 (61)	642 (60)
Diagnos ischemisk hjärtsjukdom inom två år före kranskärlsröntgen (oavsett diagnos efter). Antal (% av alla med kranskärlsröntgen)	2 523 (49)	1 772 (51)	751 (44)
*Arbetsprov, myokardskintigrafi, DT kranskärl, MR perfusion, PET perfusion.			

#### Diagnos för hjärtinfarkt i nära anslutning till kranskärlsundersökning

I våra analyser undersökte vi också hur många personer som i nära anslutning till sin invasiva kranskärlsröntgen fick en diagnos för hjärtinfarkt. Under 2018 var det 5176 unika individer som fick en invasiv kranskärlsröntgen. Av dessa var det 1 993 (39%) som fick huvuddiagnosen hjärtinfarkt i nära anslutning (plus/minus 7 dagar) till undersökningen. Andelen var högst (66 %) bland dem som gjorde en invasiv kranskärlsröntgen med PCI plus stent.

Tabell A4: 12 Hjärtinfarkt i anslutning (+/- 7 dagar) till invasiv kranskärlsröntgen.

Invasiv kranskärlsröntgen - RIS-nummer och förklaringstext	Antal unika individer som gjort invasiv kranskärlsröntgen 2018	Antal med I21 (andel av alla per kod)
37300 Kranskärlsröntgen	3 158	683 (22%)
39200 PCI utan stent	55	16 (30%)
39648 Kranskärlsröntgen med PCI+stent	1 963	1 294 (66%)
<b>Alla</b>	<b>5 176</b>	<b>1 993 (39%)</b>

### *Användning av diagnostiska metoder i förhållande till folkbokföringskommun och ålder*

Arbetsprov erbjuds vid alla akutsjukhus i Region Skåne samt vid ett antal enheter med vårdavtal. Flera av de bilddiagnostiska undersökningarna förutsätter betydande utrustning och finns därför på färre sjukhus vilket Tabell 5 i huvudrapporten visar. Ett sätt att undersöka tillgängligheten, ur ett medborgarperspektiv, är att analysera om användningen av arbetsprov och bilddiagnostiska undersökningar skiljer sig för personer med olika folkbokföringskommun. Nedanstående analys är explorativ och visar antal undersökningar per 10 000 kommuninvånare under respektive över 65 år. För en liten andel av population saknades säkra uppgifter om folkbokföringskommun och dessa ingår inte i analyserna. Fördjupade analyser som tar hänsyn till ytterligare eventuella skillnader i demografi, socioekonomi samt klinisk praxis ligger utanför ramarna för resultatredovisningen nedan.

**Arbetsprov.** År 2018 genomförde 10 416 personer folkbokförda i Region Skåne arbetsprov som registrerades i RIS-systemet eller i RSVD. Majoriteten (n=10 314, 98%) gjorde endast ett arbetsprov under året. Det saknades uppgifter om folkbokföringskommun för 289 personer (2,8%) och därför baseras analysen på 10 127 personer som gjort arbetsprov och där tillräckliga folkbokföringsuppgifter finns.<sup>5</sup>

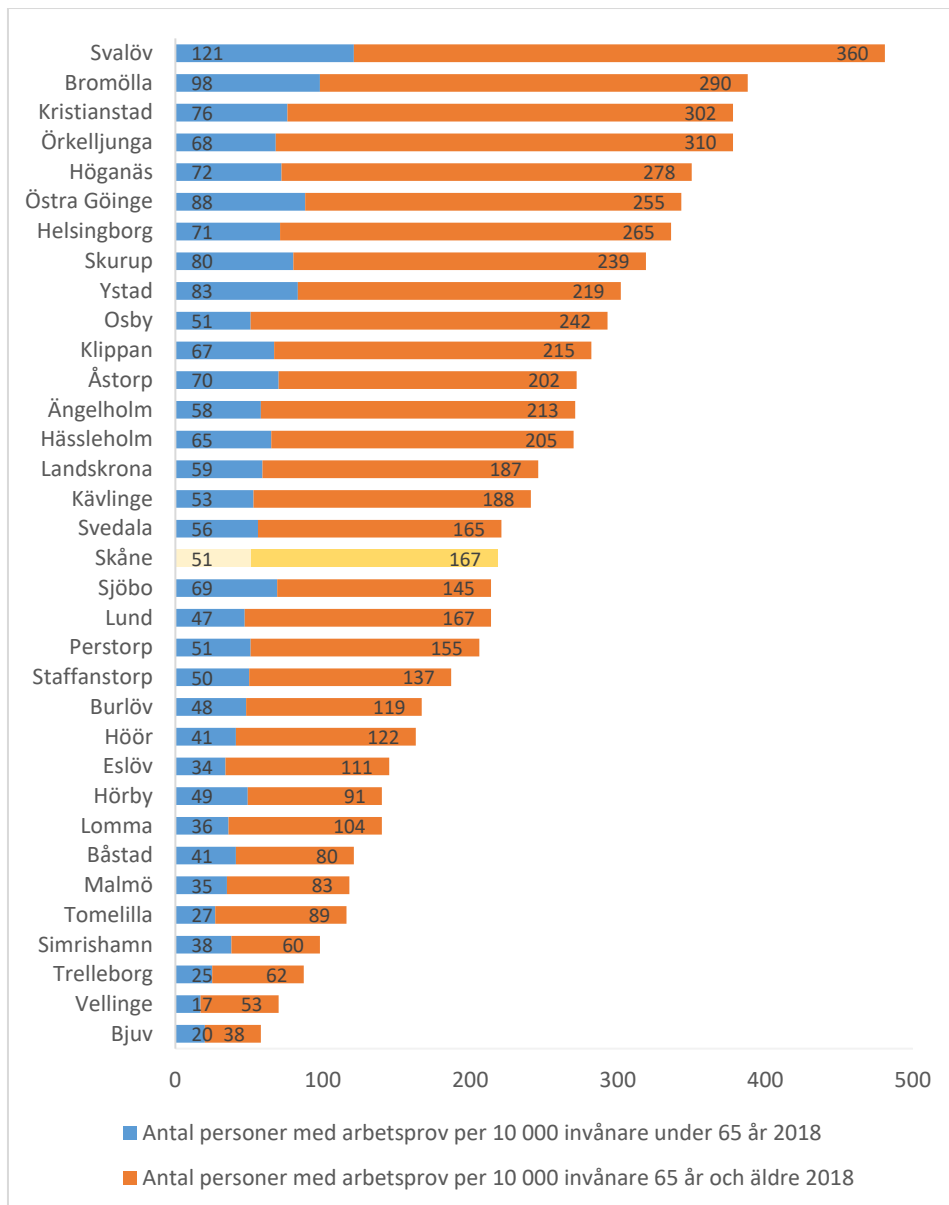
Figur A4: 1 visar en betydande variation i användningen av arbetsprov i relation till befolkningen. För hela Skåne var det i genomsnitt 51 personer per 10 000 invånare under 65 år som gjorde arbetsprov men denna siffra varierade mellan 121 per 10 000 i Svalöv och 17 per 10 000 i Vellinge. För personer äldre än 65 år var skillnaderna än större: 167 personer per 10 000 i Skåne som helhet men detta varierade mellan 360 per 10 000 invånare i Svalöv som hade störst användning och närliggande Bjuv som hade 38 per 10 000 invånare.

Statistiska centralbyrån har flera sätt att gruppera kommuner och ett sätt är efter hur tätbefolkat området bedöms vara. Kommunen som helhet bedöms då tillhöra ett tätbefolkat, medelbefolkat eller ett glest befolkat område. Användningen av arbetsprov i Region Skåne är lägst bland personer boende i tätbefolkade områden (Malmö, Lund och Helsingborg) och högst i kommuner om räknas som glesbefolkade områden<sup>6</sup>. Kommuner som räknas som medelbefolkade områden ligger mittemellan. En möjlig tolkning av detta mönster är att tillgängligheten till alternativa undersökningsmodaliteter är skiljer sig åt mellan tätbefolkade och övriga områden.

---

<sup>5</sup> I Region Skåne genomförs enligt en uppskattning omkring 1000 arbetsprov ytterligare av vårdgivare som inte har avtal med Region Skåne utan ersättning enligt den nationella taxan. Dessa arbetsprov registreras inte i Region Skånes RIS och RSVD register.

<sup>6</sup> Följande kommuner räknas som glest befolkade enligt Statistiska centralbyråns klassificering Degree of urbanisation (DEGURBA): Vellinge, Bjuv, Tomelilla, Lomma, Simrishamn, Båstad, Höör, Hörby, Osby, Perstorp, Kävlinge, Hässleholm, Klippan, Örkelljunga, Sjöbo, Höganäs, Kristianstad, Skurup, Östra Göinge, Bromölla och Svalöv. Inom kommunen kan det finnas tätorter men kommunen som helhet kan tillhöra glest befolkat område om den är stor till ytan.

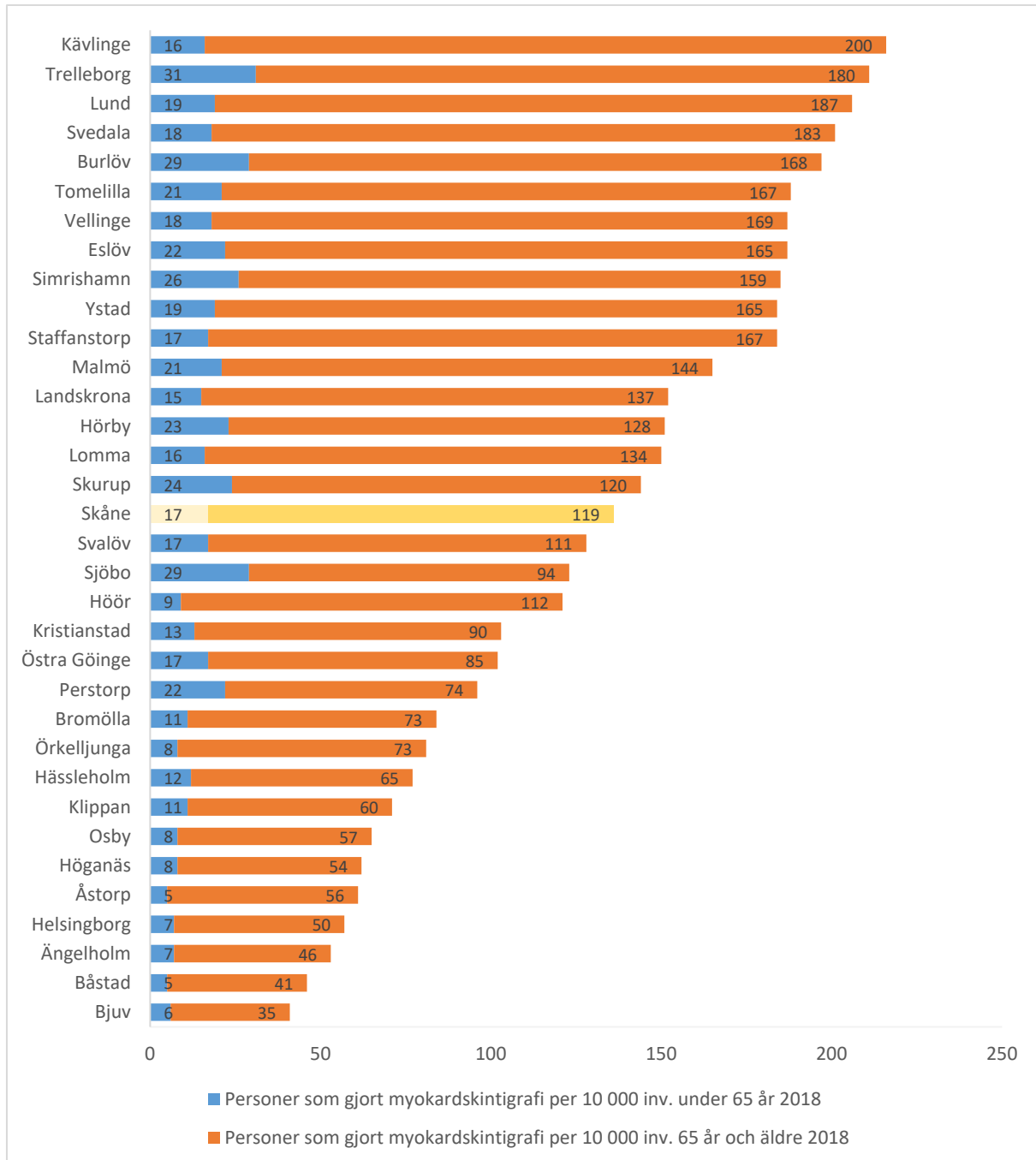


Figur A4:1 Antal personer per 10 000 invånare i kommunen som genomfört arbetsprov under 2018 sorterade från högst till lägst antal. Resultat för personer under 65 år (blå del av stapeln) och personer 65 år och äldre (orange del av stapeln).

**Myokardskintigrafi.** År 2018 genomförde 5 109 personer folkbokförda i Region Skåne myokardskintigrafi som registrerades i RIS-systemet. Majoriteten (n=5 035, 97%) gjorde endast en myokardskintigrafi under året. Det saknades uppgifter om folkbokföringskommun för 86 personer (1,7%) och därför baseras analysen på 5 023 personer som gjort myokardskintigrafi och där tillräckliga folkbokföringsuppgifter finns.

Figur A4: 2 visar att det även finns skillnader i andelen i befolkningen över och under 65 år utifrån folkbokföringskommun. För hela Skåne var det i genomsnitt 17 personer per 10 000 invånare under 65 år som gjorde myokardskintigrafi men denna siffra varierade mellan 31 per 10 000 i Trelleborg och 5 per 10 000 i Åstorp och Båstad. För personer 65 år och äldre var skillnaderna ännu större: genomsnitt 119 personer per 10 000 i Skåne som helhet, varierande mellan 200 per 10 000 invånare i Kävlinge, som hade det högsta antalet, och närliggande Bjuv som hade det lägsta antalet, 35 per 10 000 invånare.

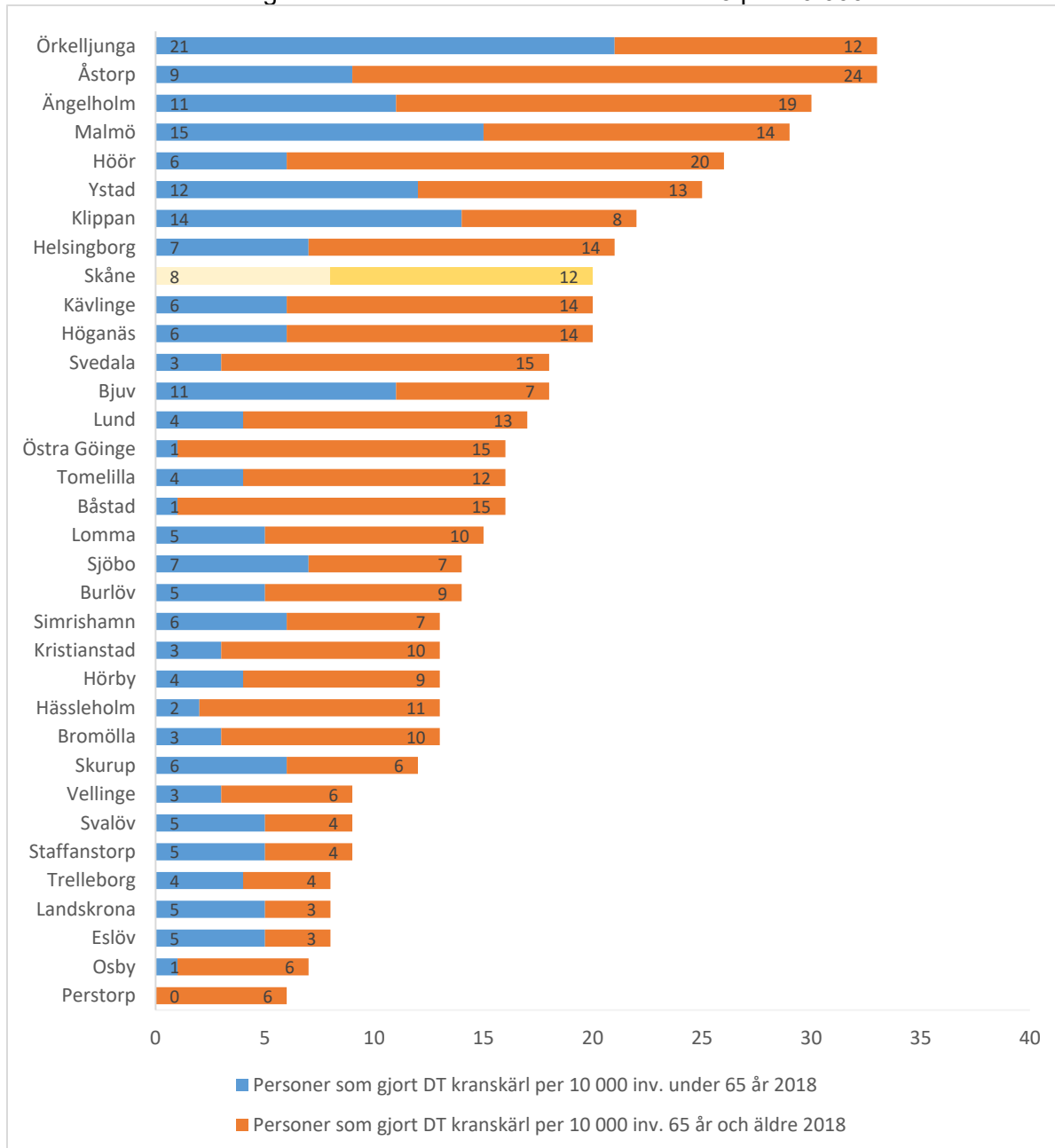
En möjlig folkning av detta skulle kunna vara att kommunerna av tradition remitterar till olika sjukhus, Kävlinge till Lund, medan Bjuv till Helsingborg. Enligt sakkunniga har de olika sjukhusen också av tradition olika preferenser för vilken utredningsmodalitet man använder i första hand.



Figur A4: 2. Antal personer per 10 000 invånare i kommunen som genomfört myokardskintigrafi under 2018 sorterade från högst till lägst antal. Resultat för personer under 65 år (blå del av stapeln) och personer 65 år och äldre (orange del av stapeln).

**DT kranskärl.** År 2018 genomförde 1 286 personer folkbokförda i Region Skåne datortomografi registrerad i RIS-systemet. Majoriteten (n=1 246, 97%) gjorde endast en DT kranskärl under året. Det saknades uppgifter om folkbokföringskommun för 109 personer (8,4%) och därför baseras redovisningen på 1 177 personer.

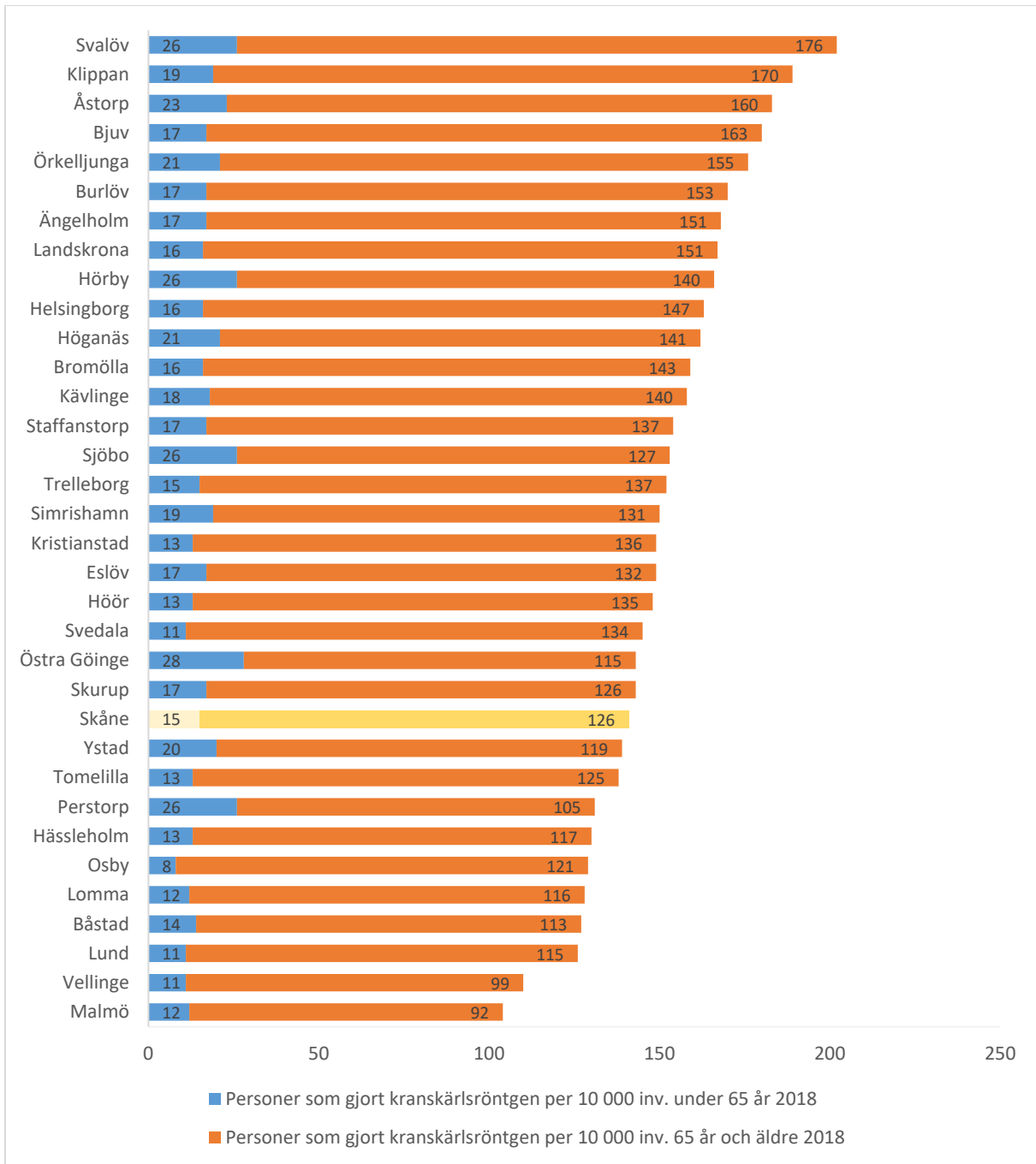
Det var färre personer som gjorde DT kranskärl och resultaten per kommun baseras därför på små tal och detta måste beaktas vid tolkningar. Figur A4:3 visar att det även finns betydande skillnader i andelen i befolkningen över och under 65 år som genomgått datortomografi utifrån folkbokföringskommun. För hela Skåne var det i genomsnitt 8 personer per 10 000 invånare under 65 år som gjorde datortomografi men denna siffra varierade mellan <1 per 10 000 i Perstorp och 21 per 10 000 i Örkejljunga. För personer 65 år och äldre var skillnaderna också stora: 12 personer per 10 000 i Skåne som helhet men detta varierade mellan 24 per 10 000 invånare i Åstorp som hade störst användning och Landskrona och Eslöv som hade 3 per 10 000 invånare.



Figur A4: 3. Antal personer per 10 000 invånare i kommunen som genomfört DT kranskärl under 2018 sorterade från högst till lägst antal. Resultat för personer under 65 år (blå del av stapeln) och personer 65 år och äldre (orange del av stapel).

**Kranskärlsröntgen.** År 2018 genomförde 5 176 personer folkbokförda i Region Skåne invasiv kranskärlsröntgen som registrerades i RIS-systemet. Majoriteten (n=4 820, 87%) gjorde endast en invasiv kranskärlsröntgen under året. Det saknades uppgifter om folkbokföringskommun för 188 personer (3,6%) och därför baseras analysen på 4 988 personer som gjort invasiv kranskärlsröntgen och där tillräckliga folkbokföringsuppgifter finns.

Figur A4:4 visar att det även finns betydande skillnader i andelen i befolkningen över och under 65 år som genomgått invasiv kranskärlsröntgen utifrån folkbokföringskommun. För hela Skåne var det i genomsnitt 17 personer per 10 000 invånare under 65 år som gjorde invasiv kranskärlsröntgen men denna siffra varierade mellan 28 per 10 000 i Östra Göinge och 8 per 10 000 i Osby. För personer 65 år och äldre var skillnaderna ännu större: 126 personer per 10 000 i Skåne som helhet men detta varierade mellan 176 per 10 000 invånare i Svalöv som hade störst användning och Malmö som hade 92 per 10 000 invånare.



Figur A4: 4. Antal personer per 10 000 invånare i kommunen som genomfört invasiv kranskärlsröntgen under 2018 sorterade från högst till lägst antal. Resultat för personer under 65 år (blå del av stapeln) och personer 65 år och äldre (orange del av stapel).

## Appendix 5

### Referenser

Abdulla J, Bøttcher M, DeKnecht M, Diederichsen A, Folke F, Grove EL, Jurlander B, et al. Hjerte-CT – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. DCS holdningspapir Nr. 1. 2017. Dansk Cardiologisk Selskab, Köpenhamn. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk).

Agus AM, McKavanagh P, Lusk L, Verghis RM, Walls GM, Ball PA, et al. The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain. *Heart* 2016;102:356–362. Doi:10.1136/heartjnl-2015-308247.

Akil S, Heden B, Pahlm O, Carlsson M, Arheden H, Engblom H. Gender aspects on exercise-induced ECG changes in relation to scintigraphic evidence of myocardial ischaemia. *Clinical physiology and functional imaging* 2018;38(5):798-807. Doi: 10.1111/cpf.12483.

Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2016;9: e004419. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004419.

Bovin A, Hildebrandt PR, Rasmusen HK, Pehrson S, Tischer SG & Høfsten DE. Holdningspapir om arbejdstest – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. DCS holdningspapir, Nr. 3. 2019. Dansk Cardiologisk Selskab, Köpenhamn. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk).

Chen Y, Fan Y, Yin YZ, Zhang H, Zhang Y, Han Z, et al. Coronary computed tomographic angiography for patients with low-to-intermediate risk chest pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(2):2096-2103. Doi: 10.18632/oncotarget.13782.

Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European heart journal* 2017;38(13):991-998. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw095.

Demir OM, Bashir A, Marshall K, Douglas M, Wasan B, Plein S, et al. Comparison of clinical efficacy and cost of a cardiac imaging strategy versus a traditional exercise test strategy for the investigation of patients with suspected stable coronary artery disease. *American journal of cardiology* 2015;115:1631e1635. Doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.005.

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *New England journal of medicine* 2015;372(14):1291-1300. Doi:10.1056/NEJMoa1415516. (PROMISE)

El-Hayek G, Benjo A, Uretsky S, Al-Mallah M, Cohen R, Bamira D, et al. Meta-analysis of coronary computed tomography angiography versus standard of care strategy for the evaluation of low risk chest pain: Are randomized controlled trials and cohort studies showing the same evidence? *International journal of cardiology* 2014;177(1): 238-225. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.012.

Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al.: 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014; 130(19):1749-1767. Doi:10.1161/CIR.0000000000000095.



Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg RF. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2017;177(11):1623-1631. Doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4772.

Genders TSS, Ferket BS, Dedic A, Galema TW, Mollet NRA, de Feyter PJ et al. Coronary computed tomography versus exercise testing in patients with stable chest pain: comparative effectiveness and costs. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1268-1275. Doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.151.

Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2016;316(10):1051-1060. Doi: 10.1001/jama.2016.12680.

Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, Ahmed A, Mehta V, Karogiannis N, et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: a randomized study. *International journal of cardiology* 2018;259:1–7. Doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.112.

Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansen M, Pincus M, Chan J, Walters DL, et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG - a randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *International journal of cardiology* 2014;177: 867–873. Doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.090.

Hamon M, Geindreau D, Guittet L, Bauters C, Hamon M. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *European radiology* 2019;29:3044-3061. Doi: 10.1007/s00330-018-5919-8.

Hjärt-Lungfonden. Hjärtrapporten: en årsrapport från Hjärt-Lungfonden. Hjärt-Lungfonden, Stockholm. <https://www.hjart-lungfonden.se/om-oss/bestall-material/>

Hwang, I-C, Choi SJ, Choi JE, Ko E-B, Suh JK, Choi I, et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Clinical cardiology* 2017;40:1129–1138. Doi:10.1002/clc.22799.

Jorfeldt L. & Pahlm O. (red). *Kliniska arbetsprov: metoder för diagnos och prognos*. Lund: Studentlitteratur, 2013

Jørgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American college of cardiology* 2017;69(14):1761-1770. Doi:10.1016/j.jacc.2017.01.046.

Knol RJJ, Kan H, Wondergem M, Cornel JH, Umans VAWM, van der Ploeg T, et al. Exercise electrocardiogram neither predicts nor excludes coronary artery disease in women with low to intermediate risk. *Journal of women's health* 2018;27(4):476-484. Doi:10.1089/jwh.2017.6433.

Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AW, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable

angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *European heart journal* 2018;39(35):3322-3330. Doi:10.1093/eurheartj/ehy267.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal* 2020; 41:407-477. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL, Coles A, Huang M, Mark DB, et al. Changes in medical therapy and lifestyle after anatomical or functional testing for coronary artery disease. *Journal of the American heart association* 2016;5(10):e003807. Doi: 10.1161/JAHA.116.003807.

Linde JJ, Kofoed KF, Sørgaard M, Kelbæk H, Jensen GB, Nielsen WB, et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH). *International journal of cardiology* 2013;168(6):5257-5262. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.020.

Linde JJ, Hove JD, Sørgaard M, Kelbæk H, Jensen GB, Kühl JT, et al. Long-term clinical impact of coronary CT angiography in patients with recent acute-onset chest pain: the randomized controlled CATCH trial. *JACC. Cardiovascular imaging* 2015;8(12):1404-1413. Doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.015.

Lindow T, Brudin L, Elmberg V, Ekström M. Long-term follow-up of patients undergoing standardized bicycle exercise stress testing: new recommendations for grading of exercise capacity are clinically relevant. *Clinical physiology and functional imaging* 2020;40(2):83-90. Doi:10.1111/cpf.12606.

Litwin SE, Coles A, Pagidipati N, Lee KL, Pellikka PA, Daniel B, Mark DB, et al. Effects of obesity on noninvasive test results in patients with suspected cardiac ischemia: insights from the PROMISE trial. *Journal of cardiovascular computational tomography* 2019; S1934-5925(18)30486-6. Doi: <http://10.1016/j.jcct.2019.03.010>.

Lu MT, Douglas PS, Udelson JE, Adami E, Ghoshhajra BB, Picard MH, et al. Safety of coronary CT angiography and functional testing for stable chest pain in the PROMISE trial: a randomized comparison of test complications, incidental findings, and radiation dose. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2017;11(5):373-382. Doi: 10.1016/j.jcct.2017.08.005.

Löfvendahl S, Schelin MEC, Jöud A. The value of the Skåne Health-care register: Prospectively collected individual-level data for population-based studies. *Scandinavian journal of public health*. 2020;48(1):56-63. Doi: 10.1177/1403494819868042.

Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Baloch KN, Daniels MR, Hoffmann U, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease. *Circulation* 2016;133(21):1995-2007. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020259.

Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England journal of medicine* 2020;382(15):1395-1407. Doi:10.1056/NEJMoa1915922.

McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *European heart journal cardiovascular imaging* 2015;16(4):441-448. Doi:10.1093/ehjci/jeu284.

Mokhtari A, Borna C, Gilje P, Tydén P, Lindahl B, Nilsson H-J, et al. A 1-h combination algorithm allows fast rule-out and rule-in of major adverse cardiac events. *Journal of the American college of cardiology* 2016; 67:1531-1540. Doi:10.1016/j.jacc.2016.01.059.

NICE. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. NICE guideline CG95 Methods, evidence and recommendations November 2016. National Institute for Health and Care Excellence, UK.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-pdf-245282221>

NICE. HeartFlow FFR<sub>CT</sub> for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. Medical technologies guidance [MTG32]. 13 February 2017. National Institute for Health and Care Excellence, UK. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32/chapter/3-Clinical-evidence>

Nielsen LH, Olsen J, Markenvard J, Jensen JM, Nørgaard BL. Effects on costs of frontline diagnostic evaluation in patients suspected of angina: coronary computed tomography angiography vs. conventional ischaemia testing. *European heart journal cardiovascular imaging* 2013;14(5):449-455. Doi: 10.1093/ehjci/jes166.

Nielsen LH, Ortner N, Norgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal of cardiovascular imaging* 2014;15(9): 961-971. Doi: 10.1093/ehjci/jeu027.

Nilsson S, Scheike M, Engblom D, Karlsson LG, Mölsted S, Akerlind I, Ortoft K, Nylander E. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *British journal of general practice* 2003;53(490):378-382.

Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A, Mark DB, Dolor RJ, Pellikka PA, et al. Sex differences in functional and CT angiography testing in patients with suspected coronary artery disease. *Journal of the American college of cardiology* 2016;67(22):2607-2616. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.523.

Region Skåne, Vårdgivare Skåne. Ischemisk hjärtsjukdom. Region Skåne, 2020.

<https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/hjarta-och-kar/>

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. 3 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) 2017. Available from:

<https://www.sbu.se/sv/var-metod/>

SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383–2391. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4.

SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *New England journal of medicine* 2018;379(10):924-933. Doi: 10.1056/NEJMoa1805971.

Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries. *Journal of the American medical association* 2011;306:2128–2136. Doi: 10.1001/jama.2011.1652.

Siontis GC, Mavridis MD, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *British medical journal* 2018;360:k504. Doi:10.1136/bmj.k504.

Smulders MJ, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers SCAM, Bucerius J, Leiner JT, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease – a meta-analysis. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2017;18(9):980–987. Doi: 10.1093/ehjci/jex014.

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Socialstyrelsen, Stockholm, 2018.

<https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/hjartsjukvard/> och [Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård Vetenskapligt underlag Bilaga](#)

Socialstyrelsen. Statistik om hjärtinfarkter 2018. Sveriges officiella statistik. Hälsa- och sjukvård., 2019. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikammen/hjartinfarkter/>

Statistiska Centralbyrån. Folkmängden den 1 november efter region, år och ålder.

[http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START\\_BE\\_BE0101\\_BE0101A/Folkmangd\\_Nov/](http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101A/Folkmangd_Nov/)

Svenska akutvårdsregistret. <https://www.ucr.uu.se/svar/>

Sveriges kommuner och regioner (a). Vården i siffror. Sveriges kommuner och regioner, 2020.

<https://vardenisiffror.se/>

Sveriges kommuner och regioner (b). Väntetider i vården, Sveriges kommuner och regioner, 2020.

<https://www.vantetider.se/>

SWEDEHEART. SWEDEHEART 2019: årsrapport. SWEDEHEART, Linköping, 2020.

<https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh>

Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *Journal of the American college of cardiology* 2016;65(17):1759-1768. Doi:10.1016/j.jacc.2016.02.026.

Williams MC, Hunter A, Shah A, Assi V, Lewis S, Mangion K, et al. Symptoms and quality of life in patients with suspected angina undergoing CT coronary angiography: a randomised controlled trial. *Heart* 2017;103(13):995-1001. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-310129.

Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *European heart journal – Cardiovascular imaging* 2017;18: 195 - 202. Doi:10.1093/ehjci/jew049.





**Region Skåne**  
HTA Skåne

ISBN 978-91-986060-0-3